

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bioclavid 400 mg + 57 mg/5 ml jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml käyttöönvalmistettua suspensiota (vastaten 0,160 g kuiva-ainetta) sisältää 80 mg amoksisilliiniä (amoksisilliinitrihydraattina) ja 11,4 mg klavulaanihappoa (kaliumklavulanaattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

- 1 ml käyttöönvalmistettua suspensiota sisältää 1,7 mg aspartaamia.
- 1 ml käyttöönvalmistettua suspensiota sisältää 0,019 mmol (0,44 mg) natriumia.
- 1 ml käyttöönvalmistettua suspensiota sisältää 0,21 mg glukoosia.
- 1 ml käyttöönvalmistettua suspensiota sisältää 0,03 mg sorbitolia.
- 1 ml käyttöönvalmistettua suspensiota sisältää 0,11 mg bentsyyialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.
Luonnonvalkoinen kuiva-aine.

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 tällä Bioclavid-valmistemuodolla saatava kokonaisvuorokausiannos on kahdesti vuorokaudessa annettaessa 1750 mg amoksisilliinia / 250 mg klavulaanihappoa ja kolmesti vuorokaudessa annettaessa 2 625 mg amoksisilliinia / 375 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan jäljempänä kuvattuun tapaan.

Alle 40 kg painoisille lapsille tällä Bioclavid-valmistemuodolla saatava enimmäisvuorokausiannos on 1 000–2 800 mg amoksisilliinia / 143–400 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan jäljempänä kuvattuun tapaan. Jos suuremman amoksisilliinin vuorokausiannoksen katsotaan olevan tarpeen, jonkin toisen Bioclavid-valmistemuodon valitseminen on suositeltavaa, 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 hoitokursseja. Hoitoa ei saa jatkaa yli 14 vuorokauden ajan ilman tilanteen uudelleenarviointia (hoidon pidentäminen, ks. kohta 4.4).

Aikuiset ja lapset (≥ 40 kg)

Suositusannokset:

- tavanomainen annos: (kaikki käyttöaiheet) 875 mg/125 mg kahdesti vuorokaudessa
- suurempi annos (erityisesti otiitti, sinuiitti, alahengitystieinfektiot ja virtsatieinfektiot): 875 mg / 125 mg kolmesti vuorokaudessa.

Lapset (< 40 kg)

Lasten hoitoon voidaan käyttää amoksisilliini/klavulaanihappo -tabletteja, suspensioita tai lapsille tarkoitettuja annospusseja.

Suositusannokset:

- 25 mg/3,6 mg/kg/vrk – 45 mg/6,4 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen
- joidenkin infektioiden hoidossa (esim. otiitti, sinuiitti ja alahengitystieinfektiot) voidaan harkita enimmillään 70 mg / 10 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen.

Bioclavid 7:1 -valmistemuotojen käytöstä alle 2-vuotiailla lapsilla ei ole saatavilla kliinistä tietoa 45 mg / 6,4 mg/kg/vrk suuremmista annoksista.

Bioclavid 7:1 -valmistemuotojen käytöstä alle 2 kk ikäisillä lapsilla ei ole kliinistä tietoa. Tälle populaatiolle ei siis voida antaa annostussuosituksia.

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on yli 30 ml/min. Potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, ei suositella sellaisten Bioclavid-valmistemuotojen määräämistä, joiden amoksisilliini/klavulaanihapposuhte on 7:1, koska annosmuutossuosituksia ei ole saatavilla.

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 annetaan ruokailun yhteydessä, jotta ruoansulatuskanavan haittavaikutukset olisivat mahdollisimman vähäiset.

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

Pulloa ravistetaan jauheen irrottamiseksi, vettä lisätään ohjeiden mukaan, pullo käännetään ylösalaisin ja ravistetaan.

Pulloa ravistetaan aina ennen kunkin annoksen antoa (ks. kohta 6.6).

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 amoksisilliiniin/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 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). 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 beetalaktaamiantibiooteille on todennäköisesti heikentynyt jostakin muusta syystä kuin klavulaanihappoestolle herkkien beetalaktamaasien välityksellä. Tätä valmistemuotoa ei pidä käyttää penisilliiniresistentin *S. pneumoniaen* hoitoon.

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

Amoksisilliini/klavulaanihappoa on vältettävä mononukleositaruntaa 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 5.2).

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, mukaan lukien amoksisilliinin, käytön yhteydessä on ilmoitettu antibioottikoliittia, 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. 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 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 lääkannosta 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.

Biocladid sisältää 1,7 mg/ml aspartaamia (E951), joka on fenyylialaniinin lähde. Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on fenyyliketonuria.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Rajalliset tiedot amoksisilliini/klavulaanihappovalmisteiden 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 valmisteiden 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 kliinissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisessä haittavaikutusseurannassa ilmoitetut haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaan.

Haittavaikutusten yleisyyden luokitteluun on käytetty seuraavia termejä:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Infektiot	
Ihon ja limakalvojen kandidoosi	Yleiset
Ei-herkkien mikrobien liikakasvu	Tuntematon
Veri ja imukudos	
Korjautuva leukopenia (myös neutropenia)	Harvinaiset
Trombosytopenia	Harvinaiset
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 harvinaiset
Päänsärky	Melko harvinaiset
Korjautuva yliaktiivisuus	Tuntematon
Kouristuskohtaukset ²	Tuntematon
Aseptinen meningiitti	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	
Ripuli	Yleiset
Pahoinvointi ³	Yleiset
Oksentelu	Yleiset
Ruoansulatushäiriöt	Melko harvinaiset
Antibioottikoliitti ⁴	Tuntematon
Musta karvakieli	Tuntematon
Hampaiden värjäytyminen ¹¹	Tuntematon
Maksa ja sappi	
ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu	Melko harvinaiset
Maksatulehdus ⁶	Tuntematon
Kolestaattinen keltaisuus ⁶	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kud⁷	
Ihottuma	Melko harvinaiset
Kutina	Melko harvinaiset
Nokkosihottuma	Melko harvinaiset
Erythema multiforme	Harvinaiset
Stevens–Johnsonin oireyhtymä	Tuntematon
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Tuntematon

Rakkulainen eksfoliativinen dermatiitti	Tuntematon
Akuutti yleistynyt pustuloosi ⁹	Tuntematon
Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	
Interstitiaalinefriitti	Tuntematon
Virtsakiteet ⁸	Tuntematon
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 yliherkkyyshereaktio kehittyi, 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. ¹¹ Hammaspinnan värjäytymistä on ilmoitettu lapsilla hyvin harvoin. Hyvä suuhygienia voi estää hampaiden värjäytymiä, sillä ne voidaan yleensä poistaa harjaamalla hampaat.	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskus Fimea pyytää 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 hemodialyysissä.

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 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 syyinä tai osasyynä etenkin gramnegatiivisilla bakteereilla.

Raja-arvot

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

Mikrobi	Herkkyiden 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 A, B, C, g</i> ³	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,2}	-	-	> 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. Herkkyytestauksessa 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 bentsyyliipenisilliinin 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 infektioyppien kohdalla.

Yleisesti herkät lajit

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkät) [£]

Koagulaasinegatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkät)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes ja muut beetahemolyttiset streptokokit

Streptococcus viridans spp.

Gramnegatiiviset aerobit

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaerobiset mikrobit

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus faecium[§]

Gramnegatiiviset aerobit

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Luontaisesti resistentit mikrobit

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

^s Luonnostaan kohtalaisen herkkiä lajeja, jos hankinnaiset resistenssimekanismit puuttuvat.

^ε Kaikki metisilliiniresistentit stafylokokit ovat resistenttejä amoksisilliini/klavulaanihapolle
1 Penisilliiniresistenttejä *Streptococcus pneumoniae* -infektioita ei pidä hoitaa tällä
amoksisilliini/klavulaanihappovalmisteella (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 hyötösuus on noin 70 %. Komponenttien plasmaprofiilit ovat samankaltaisia, ja plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika (T_{max}) on molemmilla noin 1 tunti.

Seuraavassa esitetään tulokset tutkimuksesta, jossa amoksisilliinia/klavulaanihappoa (875 mg/125 mg tabletit kahdesti vuorokaudessa) annettiin tyhjän mahaan vapaaehtoisille koehenkilöille.

Farmakokineetiikan parametrien keskiarvo (\pm keskihajonta)					
Vaikuttava(at) aine(et)	Annos (mg)	C_{max} (mikrog/ml)	T_{max} * (h)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (mikrog.h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
Amoksisilliini					
AMX/CA 875/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Klavulaanihappo					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
AMX – 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 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 amoksisilliinia 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 eliminoiduu virtsan ja ulosteen mukana sekä uloshengitysilman hiilidioksidina.

Eliminaatio

Amoksisilliini eliminoiduu 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 Bioclavid 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 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 amoksisilliinin 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 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

Sitruunahappo, vedetön

Trinatriumsitraatti, vedetön

Aspartaami (E951)

Talkki

Guargalaktomannaani

Piidioksidi

Sitruuna-aromi

(luontaiset ja luontaisen kaltaiset makuaineet, glukoosi, maltodekstriini, butyylihydroksianisoli E320, sorbitolisiirappi E420, akaasiakumi E414)

Persikka-aprikoosiaromi

(luontaiset ja luontaisen kaltaiset makuaineet, maltodekstriini, butyylihydroksianisoli E320, sorbitolisiirappi E420, akaasiakumi E414)

Appelsiiniaromi

(luontaisen kaltaiset ja keinotekoiset makuaineet, maltodekstriini, alfatokoferoli E307, bentsyylialkoholi)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käyttöönvalmistettu suspensio pysyy stabiilina 7 vuorokauden ajan 2–8 °C lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

Käyttöön saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Keltainen lasipullo (tyypin III lasia), 60 ml, 120 ml tai 150 ml, jossa kierresulkimeen sopiva suu.

Lapsiturvallinen kierresuljin, jossa kohopainettu sinettikalvo.

5 ml ruisku, jossa mitta-asteikko, 60 ml pulloja varten (pakkauskoot: 35 ml, 50 ml tai 60 ml suspensiota).

5 ml mittalusikka 120 ml pulloja varten (pakkauskoot: 70 ml, 75 ml tai 100 ml suspensiota) ja 150 ml pulloja varten (pakkauskoko: 140 ml suspensiota).

Alkuperäispakkaukset 35, 50, 60, 70, 75, 100 tai 140 ml suspension valmistamiseen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lääkevalmisteen toimittamishetkellä kuiva-aine valmistetaan käyttöön oraalisuspensioksi seuraavassa kuvattuun tapaan:

Avaa pullo, poista kalvo varovasti kokonaan ja hävitä se ennen valmisteen käyttöönvalmistusta. Täytä pullo vedellä juuri etiketissä olevan merkin alapuolelle ja ravista heti hyvin. Lisää sitten vettä tasan merkkiin asti ja ravista voimakkaasti uudestaan.

Ravista aina pulloa huolellisesti ennen kuin vedät lääkettä ruiskuun.

35 ml valmista oraalisuspensiota saadaan lisäämällä 31,9 ml vettä.

50 ml valmista oraalisuspensiota saadaan lisäämällä 45,5 ml vettä.

60 ml valmista oraalisuspensiota saadaan lisäämällä 54,6 ml vettä.

70 ml valmista oraalisuspensiota saadaan lisäämällä 63,7 ml vettä.

75 ml valmista oraalisuspensiota saadaan lisäämällä 68,3 ml vettä.

100 ml valmista oraalisuspensiota saadaan lisäämällä 89,3 ml vettä.

140 ml valmista oraalisuspensiota saadaan lisäämällä 125,0 ml vettä.

Käyttövalmis suspensio on luonnonvalkoista.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18291

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.01.2018