

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betaklav, 500 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Betaklav, 875 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg amoksitsilliini (amoksitsilliintriühüdraadina) ja 125 mg klavulaanhapet (kaaliumklavulanaadina).

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 875 mg amoksitsilliini (amoksitsilliintriühüdraadina) ja 125 mg klavulaanhapet (kaaliumklavulanaadina).

INN. *Amoxicillinum, Acidum clavulanicum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

500 mg/125 mg: valged, kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud „I 06“, teine külg on sile, tableti pikkus: $19,40 \pm 0,10$ mm.

875 mg/125 mg: valged, kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud „I 07“, teine külg on sile, tableti pikkus: $21,70 \pm 0,10$ mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Amoksitsilliini ja klavulaanhappe kombinatsioon on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1):

- äge bakteriaalne sinusiit (adekvaatselt diagnoositud);
- äge keskkõrvapõletik;
- kroonilise bronhiidi ägenemine (adekvaatselt diagnoositud)
- olmetekkene pneumoonia;
- tsüstiit;
- püelonefriit;
- naha ja pehmete kudede infektsioonid, nt tselluliit, loomahammustused, raskekujuline hambaabstsess koos leviva tselluliidiga;
- luu- ja liigeseinfektsioonid, eriti osteomüeliit.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annuseid on väljendatakse amoksitsilliini/klavulaanhappe sisaldusena, välja arvatud juhul, kui annused on esitatud üksikkomponentide kohta eraldi.

Betaklav'i individuaalse annuse valimisel vastavalt infektsioonile peab arvesse võtma järgmist:

- Arvatavad patogeenid ja nende tõenäoline tundlikkus antibakteriaalsete ravimite suhtes (vt lõik 4.4).
- Infektsiooni raskus ja lokalisatsioon.
- Patsiendi vanus, kehakaal ja neerufunktsioon, nagu on toodud allpool.

Vajadusel tuleb kaaluda Betaklav'i teiste ravimvormide (nt nende, mis sisaldavad amoksitsilliini suuremates annustes ja/või erinevas suhtes amoksitsilliini ja klavulaanhapet) kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

500 mg/125 mg amoksitsilliini/klavulaanhappe annused

Täiskasvanutele ja lastele kehakaaluga ≥ 40 kg annab Betaklav'i käesolev ravimvorm ööpäevase koguanuse 1500 mg amoksitsilliini/375 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitudele. Lastele kehakaaluga < 40 kg annab Betaklav'i käesolev ravimvorm maksimaalse ööpäevase annuse 2400 mg amoksitsilliini/600 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitudele.

875 mg/125 mg amoksitsilliini/klavulaanhappe annused

Täiskasvanutele ja lastele kehakaaluga ≥ 40 kg annab Betaklav'i käesolev ravimvorm ööpäevase koguanuse 1750 mg amoksitsilliini/250 mg klavulaanhapet kaks korda ööpäevas manustamisel ja 2625 mg amoksitsilliini/375 mg klavulaanhapet kolm korda ööpäevas manustamisel, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitudele. Lastele kehakaaluga < 40 kg annab Betaklav'i käesolev ravimvorm maksimaalse ööpäevase annuse 1000...2800 mg amoksitsilliini/143...400 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitudele.

Kui vajalikuks osutub amoksitsilliini suurema ööpäevase annuse kasutamine, on soovitatav valida mõni teine amoksitsilliini/klavulaanhappe preparaati, et vältida klavulaanhappe asjatult suurte ööpäevaste annuste manustamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ravi kestuse määrab patsiendi ravivastus. Mõned infektsioonid (nt osteomüeliit) vajavad pikemaajalist ravi. Ravi ei tohi kesta üle 14 päeva ilma, et ravi vajadust oleks uuesti hinnatud (pikaajalise ravi kohta vt lõik 4.4).

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg

500 mg/125 mg amoksitsilliini/klavulaanhappe soovitatavad annused:

- üks 500 mg/125 mg tablett kolm korda ööpäevas.

875 mg/125 mg amoksitsilliini/klavulaanhappe soovitatavad annused:

- tavaline annus: (kõikidel näidustustel) 875 mg/125 mg kaks korda ööpäevas;
- suurem annus (eriti infektsioonide korral, nagu keskkõrvapõletik, sinusiit, alumiste hingamisteede infektsioonid ja kuseteede infektsioonid): 875 mg/125 mg kolm korda ööpäevas.

Lapsed

Lapsed kehakaaluga < 40 kg

Laste ravimisel võib kasutada Betaklav'i tablette ja suspensiooni.

500 mg/125 mg amoksitsilliini/klavulaanhappe soovitatavad annused:

- 20 mg/5 mg/kg ööpäevas kuni 60 mg/15 mg/kg ööpäevas, jagatuna kolmeks annuseks.

Kuna tablette ei saa osadeks jagada, ei tohi alla 25 kg kaaluvaid lapsi Betaklav'i tablettidega ravida. 6 aasta vanuste ja nooremate laste ravis tuleb eelistatult kasutada amoksitsilliini/klavulaanhappe suspensiooni.

Alltoodud tabel näitab saadud annust (mg/kg kehakaalu kohta) lastel kehakaaluga 25...40 kg pärast 500 mg/125 mg tableti ühekordset manustamist.

Kehakaal [kg]	40	35	30	25	Soovitav ühekordne annus [mg/kg] (vt eespool)
Amoksitsilliini [mg/kg] ühekordse annuse kohta (1 õhukese polümeerikattega tablett)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67...20
Klavulaanhapet [mg/kg] ühekordse annuse kohta (1 õhukese polümeerikattega tablett)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67...5

6 aasta vanuste ja nooremate või alla 25 kg kaaluvate patsientide ravis tuleb eelistatult kasutada amoksitsilliini/klavulaanhappe suspensiooni.

Puuduvad kliinilised andmed Betaklav'i 4:1 ravimvormide 40 mg/10 mg/kg ööpäevas ületavate annuste kasutamise kohta alla 2 aasta vanustel lastel.

875 mg/125 mg amoksitsilliini/klavulaanhappe soovitatavad annused:

- 25 mg/3,6 mg/kg ööpäevas kuni 45 mg/6,4 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.
- kuni 70 mg/10 mg/kg ööpäevas manustamist kaheks annuseks jaotatuna võib kaaluda mõnede infektsioonide puhul (nt keskkõrvapõletik, sinusiit ja alumiste hingamisteede infektsioonid).

Puuduvad kliinilised andmed Betaklav'i 7:1 ravimvormide 45 mg/6,4 mg/kg ööpäevas ületavate annuste kasutamise kohta alla 2 aasta vanustel lastel.

Puuduvad kliinilised andmed Betaklav'i 7:1 ravimvormide kasutamise kohta alla 2 kuu vanustel lastel. Seetõttu ei saa vastava vanusegrupi kohta annustamissoovitusi anda.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neerukahjustusega patsiendid

500 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Annuse korrigeerimine põhineb amoksitsilliini maksimaalsel soovitataval sisaldusel.

Annust ei ole vaja muuta patsientidel, kelle kreatiini kliirens (CrCl) on üle 30 ml/min.

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg

CrCl: 10...30 ml/min	500 mg/125 mg kaks korda ööpäevas
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg üks kord ööpäevas
Hemodialüüs	500 mg/125 mg iga 24 tunni järel pluss 500 mg/125 mg dialüüsi ajal, mida korratakse dialüüsi lõpus (kuna nii amoksitsilliini kui klavulaanhappe kontsentratsioon seerumis väheneb)

Lapsed kehakaaluga < 40 kg

CrCl: 10...30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg kaks korda ööpäevas (maksimaalselt 500 mg/125 mg kaks korda ööpäevas).
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg ühekordse ööpäevase annusena (maksimaalselt 500 mg/125 mg).
Hemodialüüs	15 mg/3,75 mg/kg üks kord ööpäevas. Enne hemodialüüsi 15 mg/3,75 mg/kg. Et taastada tsirkuleeriva ravimi tase, manustatakse 15 mg/3,75 mg/kg pärast hemodialüüsi.

875 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Annust ei ole vaja muuta patsientidel, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on üle 30 ml/min. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, ei soovitata kasutada Betaklav'i ravimvormi, mis sisaldavad amoksitsilliini/klavulaanhapet suhtes 7:1, sest puuduvad annuse korrigeerimise soovitused.

Maksakahjustusega patsiendid

Annustada ettevaatlikult ja kontrollida regulaarselt maksafunktsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Manustamisviis

Betaklav on ette nähtud suukaudseks manustamiseks.

Manustada toidukorra alguses, et vähendada võimalikke seedetrakti talumatuse nähte.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Anamneesis raskekujuline kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (nt anafülaksia) teiste beetalaktaam antibiootikumide suhtes (nt tsefalosporiin, karbapeneem või monobaktaam).

Anamneesis amoksitsilliini/klavulaanhappe manustamisest tingitud ikterus/maksakahjustus (vt lõik 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne amoksitsilliini/klavulaanhappe ravi alustamist tuleb läbi viia põhjalik küsitlus eelnevate ülitundlikkusreaktsioonide kohta penitsilliinide, tsefalosporiinide või teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Penitsilliinravi saaval patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (sh anafülaktoidsed ja rasked nahareaktsioonid). Need reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega isikutel, kellel on anamneesis ülitundlikkus penitsilliini suhtes või atoopilistel isikutel. Allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravi amoksitsilliini/klavulaanhappega lõpetada ja alustada sobivat alternatiivset ravi.

Kui tehakse kindlaks, et infektsiooni tekitaja(te)ks on amoksitsilliinile tundlik(ud) mikroorganism(id), tuleb kaaluda üleminekut amoksitsilliini/klavulaanhappe kasutamisel amoksitsilliini kasutamisele vastavalt ametlikele juhistele.

See Betaklav'i ravimvorm ei sobi kasutamiseks juhul, kui esineb suur oht, et oletatavad patogeenid on resistentsed beetalaktaamantibiootikumide suhtes, mida ei vahenda klavulaanhappe poolt inhibeerimise suhtes tundlikud beetalaktamaasid. Seda ravimvormi ei tohi kasutada penitsilliinresistentse *S. pneumoniae* raviks.

Neerufunktsiooni häirega või suuri annuseid saaval patsientidel võivad tekkida krambid (vt lõik 4.8).

Amoksitsilliini/klavulaanhappe kasutamisest tuleb hoiduda infektsioosse mononukleoosi kahtluse korral, sest selle haiguse puhul on amoksitsilliini kasutamise järgselt tekkinud morbilliformne lööve.

Allopurinooli kasutamisel koos amoksitsilliiniga võib suurenedada allergiliste nahareaktsioonide tekke tõenäosus.

Pikaajaline ravi võib mõnikord viia mittetundlike mikroorganismide vohamiseni.

Ravi alustamisel esinev palavikuga kulgev generaliseerunud erüteem koos mädavillidega võib olla ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (AGEP) sümptomiks (vt lõik 4.8). Selle

reaktsiooni korral tuleb Betaklav'i kasutamine lõpetada ning amoksitsilliini igasugune edasine kasutamine on vastunäidustatud.

Amoksitsilliini/klavulaanhapet tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevad maksakahjustuse tunnused (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksa kõrvaltoimeid on kirjeldatud peamiselt meestel ja eakatel patsientidel ning need võivad olla seotud pikaajalise raviga. Neid kõrvaltoimeid on väga harva kirjeldatud lastel. Igas populatsioonis tekivad sümptomid tavaliselt ravi ajal või vahetult pärast ravi, kuid mõningatel juhtudel ei pruugi need ilmned enne, kui ravi lõpust on möödunud mitu nädalat. Need on tavaliselt pöörduvad. Maksa kõrvaltoimed võivad olla rasked ning äärmiselt harvadel juhtudel on need lõppenud surmaga. Need on peaaegu alati tekkinud patsientidel, kellel esineb raskekujuline põhihaigus või kes võtavad samaaegselt ravimeid, millel on teadaolev kahjulik toime maksale (vt lõik 4.8).

Antibiootikumidega seotud koliiti on kirjeldatud peaaegu kõikide amoksitsilliini sisaldavate antibakteriaalsete ravimite puhul ning selle raskus võib ulatuda kergest kuni eluohtlikuni (vt lõik 4.8). Seetõttu on tähtis seda diagnoosi kaaluda patsientide puhul, kellel tekib mis tahes antibiootikumide manustamise ajal või pärast seda kõhulahtisus. Antibiootikumidega seotud koliidi tekkimisel tuleb ravi Betaklav'iga otsekohe lõpetada, konsulteerida arstiga ja alustada sobivat ravi. Sellisel puhul on peristaltikat pärssivad ravimid vastunäidustatud.

Pikaajalise ravi korral soovitatakse regulaarselt hinnata organsüsteemide, sh neeru-, maksa- ja vereloome talitlust.

Amoksitsilliini/klavulaanhapet saavatel patsientidel on harva kirjeldatud protrombiiniaja pikenemist. Seda tuleb jälgida juhul, kui samaaegselt kasutatakse antikoagulante. Soovitud verehüübimist takistava toime säilitamiseks võib olla vaja muuta suukaudsete antikoagulantide annust (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Neerukahjustusega patsientidel tuleb annust korrigeerida vastavalt kahjustuse raskusastmele (vt lõik 4.2).

Vähenenud uriinieritusega patsientidel on väga harva täheldatud kristalluuriat, peamiselt parenteraalse ravi korral. Amoksitsilliini suurte annuste manustamise ajal on soovitatav tarbida piisavalt vedelikku ja tagada piisav uriinieritus, et vähendada amoksitsilliiniga seotud kristalluuria tekkevõimalust. Põiekateetriga patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida kateetri läbitavust (vt lõik 4.9).

Amoksitsilliinravi ajal tuleb uriini glükoosisisalduse määramiseks kasutada ensümaatilisi glükoosoksüdaasi meetodeid, sest mitte-ensümaatiliste meetodite kasutamisel võidakse saada valepositiivsed tulemused.

Klavulaanhappe sisaldus Betaklav'is võib põhjustada IgG ja albumiini mittespetsiifilist seondumist erütrotsüütide membraanidega, mille tulemuseks on valepositiivne Coombs'i test.

Positiivseid testitulemusi on kirjeldatud Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testi kasutamisel amoksitsilliini/klavulaanhapet saavatel patsientidel, kes järgnevalt leiti olevat *Aspergillus* infektsiooni vabad. Kirjeldatud on ristreaktsioone mitte-*Aspergillus* polüsahhariidide ja polüfuranoosidega Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testi puhul. Seetõttu tuleb amoksitsilliini/klavulaanhapet kasutataval patsientidel saadud positiivseid testitulemusi tõlgendada ettevaatlikult ja kinnitada muude diagnostiliste meetodite abil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudsed antikoagulandid

Suukaudseid antikoagulante ja penitsilliinantibiootikume on praktikas laialdaselt kasutatud ilma koostoimete tekketa. Kuid kirjanduses on teateid rahvusvahelise normaliseeritud suhte suurenemisest patsientidel, kes kasutasid atsenokumarooli või varfariini koos amoksitsilliiniga. Kui koosmanustamine on vajalik, tuleb amoksitsilliini lisamise või ärajätmise järgselt hoolikalt jälgida

protrombiiniaega või rahvusvahelist normaliseeritud suhet. Lisaks võib olla vaja muuta suukaudsete antikoagulantide annust (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Metotreksaat

Penitsilliinid võivad vähendada metotreksaadi eritumist, mille tagajärjel võib suurened toksilisus.

Probenetsiid

Probenetsiidi samaaegset kasutamist ei soovitata. Probenetsiid vähendab amoksitsilliini tubulaarsekretsiooni. Probenetsiidi samaaegne kasutamine võib viia amoksitsilliini (kuid mitte klavulaanhappe) sisalduse pikaajalise suurenemiseni veres.

Mükofenolaatmofetiil

Mükofenolaatmofetiili (MPA) saavatel patsientidel on täheldatud aktiivse metaboliidi mükofenoolhappe (MPA) annuse manustamise eelse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra pärast ravi alustamist suukaudse amoksitsilliini/klavulaanhappega. Annuse manustamise eelse sisalduse muutus ei pruugi täpselt näidata muutusi MPA kogu ekspositsioonis. Seetõttu ei ole mükofenolaatmofetiili annuse muutmine tavaliselt vajalik juhul, kui puuduvad siiriku funktsioonihäire kliinilised ilmingud. Kuid kombineeritud ravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Piiratud andmed, mis on saadud amoksitsilliini/klavulaanhappe kasutamisel raseduse ajal inimestel, ei näita suurenenud riski kaasasündinud väärarengute tekkeks. Ühes uuringus naistel, kellel tekkis lootekesta enneaegne rebend, kirjeldati, et profülaktiline ravi amoksitsilliini/klavulaanhappega võib olla seotud suurenenud riskiga nekrotiseeriva enterokoliidi tekkeks vastsündinutel. Ravimi kasutamist raseduse ajal tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui arst seda vajalikuks peab.

Imetamine

Mõlemad toimeained erituvad rinnapiima (puuduvad andmed klavulaanhappe mõju kohta rinnapiima saavale lapsele). Seega on võimalik kõhulahtisuse ja limaskestade seeninfektsiooni teke rinnapiima saaval lapsel, mistõttu võib olla vaja rinnaga toitmine lõpetada.

Amoksitsilliini/klavulaanhapet tohib rinnaga toitmise ajal kasutada ainult pärast riski ja kasu suhte hindamist arsti poolt.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski võivad tekkida kõrvaltoimed (nt allergilised reaktsioonid, pearinglus, krambid), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine.

Järgnevalt on loetletud kliinilistes uuringutes ning turuletulekujärgselt kogutud kõrvaltoimed, mis on klassifitseeritud MedDRA organsüsteemi klasside järgi.

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $<1/1000$)
- Väga harv ($<1/10\ 000$)
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	Mukokutaanne kandidiaas
Teadmata	Mittetundlike mikroorganismide vohamine
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Harv	Pöörduv leukopeenia (sh neutropeenia) Trombotsütopeenia
Teadmata	Pöörduv agranulotsütoos Hemolüütiline aneemia Veritsusaja ja protrombiiniaja pikenemine ¹
Immuunsüsteemi häired¹⁰	
Teadmata	Angioneurootiline turse Anafülaksia Seerumtõve sarnane sündroom Ülitundlikkusest põhjustatud vaskuliit
Närvisüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Pearinglus Peavalu
Teadmata	Pöörduv hüperaktiivsus Krambid ² Aseptiline meningiit
Seedetrakti häired	
Väga sage	Kõhulahtisus
Sage	Iiveldus ³ Oksendamine
Aeg-ajalt	Seedehäire
Teadmata	Antibiootikumidega seotud koliit ⁴ Karuskeel
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt	AST ja/või ALT aktiivsuse suurenemine ⁵
Teadmata	Hepatiit ⁶ Kolestaatiline ikterus ⁶
Naha ja nahaaluskoe kahjustused⁷	
Aeg-ajalt	Nahalööve Sügelus Urtikaaria
Harv	Multiformne erüteem
Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom Toksiline epidermaalne nekrolüüs Bulloosne eksfoliatiivne dermatiit Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP) ⁹ Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)
Neerude ja kuseteede häired	
Teadmata	Interstitsiaalne nefriit Kristalluuria ⁸

¹ Vt lõik 4.4

² Vt lõik 4.4

³ Iiveldus on sagedamini seotud suuremate suukaudsete annustega. Seedetrakti nähtusid võib vähendada Betaklav'i võtmine toidukorra alguses.

⁴ Kaasa arvatud pseudomembranoosne koliit ja hemorraagiline koliit (vt lõik 4.4).

⁵ AST ja/või ALT aktiivsuse mõõdukat suurenemist on täheldatud beetalaktaamantibiootikumidega ravitud patsientidel, kuid nende leidude tähtsus on teadmata.

⁶ Neid kõrvaltoimeid on täheldatud teiste penitsilliinide ja tsefalosporiinide puhul (vt lõik 4.4).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
⁷ Mis tahes ülitundlikkusest tingitud dermatiidi tekkimisel tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.4).	
⁸ Vt lõik 4.9	
⁹ Vt lõik 4.4	
¹⁰ Vt lõik 4.4	

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kirjeldataud on amoksitsilliini sadestumist põiekateetrites, peamiselt pärast suurte annuste veenisest manustamist. Regulaarselt tuleb kontrollida kateetri läbitavust (vt lõik 4.4). Tekkida võivad seedetrakti sümptomid ning vee ja elektrolüütide tasakaaluhäired. Täheldatud on amoksitsilliiniga seotud kristalluuriat, mis mõningatel juhtudel viib neerupuudulikkuse tekkimiseni (vt lõik 4.4). Neerufunktsiooni häirega või suuri annuseid saavatel patsientidel võivad tekkida krambid.

Ravi

Seedetrakti sümptomeid võib ravida sümptomaatiliselt, pöörates tähelepanu vee/elektrolüütide tasakaalule.

Amoksitsilliin/klavulaanhape on vereringest eemaldatavad hemodialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, penitsilliinide kombinatsioonid, k.a beetalaktamaasi inhibiitorid, ATC-kood: J01CR02.

Toimemehhanism

Amoksitsilliin on poolsünteetiline penitsilliin (beetalaktaamantibootikum), mis inhibeerib ühte või enamat ensüümi (sageli nimetatakse penitsilliini siduvateks valkudeks, PBP-d, *Penicillin-binding proteins*) bakteriaalse peptidoglükaani biosünteesi rajal, mis on bakteri rakuseina lahutamatu strukturealne komponent. Peptidoglükaani sünteesi inhibeerimine viib rakuseina nõrgenemiseni, millele tavaliselt järgneb raku lüüsi ja surm.

Amoksitsilliin on tundlik resistentsete bakterite poolt toodetavate beetalaktamaaside lagundava toime suhtes ja seetõttu ei hõlma amoksitsilliini toimespekter mikroorganisme, mis toodavad neid ensüüme. Klavulaanhape on penitsilliinidega ehituslikult sarnane beetalaktaam. See inaktiveerib mõned beetalaktamaasensüümid, hoides seeläbi ära amoksitsilliini inaktiveerimise. Klavulaanhape üksinda ei avalda kliiniliselt kasulikku antibakteriaalset toimet.

Farmakokineetika ja farmakodünaamika suhe

Amoksitsilliini efektiivsust põhiliselt määravaks teguriks loetakse aega üle minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (T>MIK).

Resistentsuse tekkemehhanism

Kaks põhilist resistentsusmehhanismi amoksitsilliini/klavulaanhappe suhtes on:

- inaktiveerimine nende bakteriaalsete beetalaktamaaside poolt, mida ei inhibeeri klavulaanhape, sealhulgas klassid B, C ja D.
- penitsilliini siduvate valkude muutus, mis vähendavad antibakteriaalse aine afiinsust sihtmärgi suhtes.

Bakterite või väljavoolupumba mehhanismide küllastamatus võib põhjustada või soodustada bakterite, eriti gramnegatiivsete bakterite resistentsust.

Murdepunktid

Amoksitsilliini/klavulaanhappe MIK murdepunktid määrab Antibakteriaalse Tundlikkuse Testimise Euroopa Komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*).

Mikroorganism	Tundlikkuse murdepunktid (µg/ml)		
	Tundlik	Mõõdukas	Resistentne
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaasnegatiivsed stafülokokid ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1...2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegatiivsed anaeroobid ¹	≤ 4	8	> 8
Grampositiivsed anaeroobid ¹	≤ 4	8	> 8
Liigiga mitte seotud anaeroobid ¹	≤ 2	4...8	> 8

¹ Kirjeldatud väärtused on amoksitsilliini kontsentratsioonide kohta. Tundlikkuse testimise eesmärkidel fikseeritakse klavulaanhappe kontsentratsioon väärtusele 2 mg/l.
² Kirjeldatud väärtused on oksatsilliini kontsentratsioonid.
³ Tabelis toodud murdepunkti väärtused põhinevad ampitsilliini murdepunktidel.
⁴ Resistentsuse murdepunkt R>8 mg/l tagab selle, et kõik resistentsusmehhanismidega isolaadid loetakse resistentseteks.
⁵ Tabelis toodud murdepunkti väärtused põhinevad bensüülpenitsilliini murdepunktidel.

Teatud liikide resistentsuse levimus võib varieeruda geograafiliselt ja ajaliselt, mistõttu on soovitatav kohalik teave resistentsuse kohta, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajadusel tuleb konsulteerida eksperdiga, kui kohalik resistentsuse levimus on selline, et ravimi kasulikkus vähemalt mõnede infektsioonitüüpide puhul on küsitav.

<u>Tavapärased tundlikud liigid</u>
<p><u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliin-tundlik) £ <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> ja teised beetahemolüütilised streptokokid <i>Streptococcus viridans</i> grupp</p>
<p><u>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</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>Anaeroobsed mikroorganismid</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p>
<u>Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib osutada probleemiks</u>

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid*Enterococcus faecium* §**Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid***Escherichia coli**Klebsiella oxytoca**Klebsiella pneumoniae**Proteus mirabilis**Proteus vulgaris***Algselt resistentsed organismid****Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid***Acinetobacter* sp.*Citrobacter freundii**Enterobacter* sp.*Legionella pneumophila**Morganella morganii**Providencia* spp.*Pseudomonas* sp.*Serratia* sp.*Stenotrophomonas maltophilia***Muud mikroorganismid***Chlamydophila pneumoniae**Chlamydophila psittaci**Coxiella burnetti**Mycoplasma pneumoniae*

§ Loomulik vahepealne tundlikkus omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel.

£ Kõik metitsilliin-resistentsed stafülokokid on resistentsed amoksitsilliini/klavulaanhappe suhtes

¹ Penitsilliini suhtes resistentset *Streptococcus pneumoniae*'d ei tohi ravida selle amoksitsilliini/klavulaanhappe ravimvormiga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

² Vähenenud tundlikkusega liike on kirjeldatud mõnedes Euroopa Liidu riikides esinemissagedusega üle 10%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Amoksitsilliin ja klavulaanhape lahustuvad täielikult vesilahuses füsioloogilise pH juures. Mõlemad komponendid imenduvad suukaudsel manustamisel kiiresti ja hästi. Amoksitsilliini/klavulaanhappe imendumine on optimaalsem, kui ravimit võetakse toidukorra alguses. Suukaudse manustamise järgselt on amoksitsilliini ja klavulaanhappe biosaadavus ligikaudu 70%. Mõlema komponendi plasmaprofiilid on sarnased ning aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumiseni (T_{max}) on mõlemal juhul ligikaudu üks tund.

Järgnevalt on toodud farmakokineetilised tulemused uuringust, kus amoksitsilliini/klavulaanhapet (500 mg/125 mg tabletid kolm korda ööpäevas) manustati tühja kõhuga tervetele vabatahtlikele.

Keskmised (\pm SD) farmakokineetilised parameetrid					
Manustatud toimeaine(d)	Annus	C_{max}	T_{max} *	AUC _(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)

Amoksitsilliin					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0...2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Klavulaanhape					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0...2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX – amoksitsilliin, CA – klavulaanhape * Mediaan (vahemik)					

Järgnevalt on toodud farmakokineetilised tulemused uuringust, kus amoksitsilliini/klavulaanhapet (875 mg/125 mg tabletid kaks korda ööpäevas) manustati tühja kõhuga tervetele vabatahtlikele.

Keskmised (± SD) farmakokineetilised parameetrid					
Manustatud toimeaine(d)	Annus	C _{max}	T _{max} *	AUC _(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoksitsilliin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,5 (1,0...2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Klavulaanhape					
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 – amoksitsilliin, CA – klavulaanhape * Mediaan (vahemik)					

Amoksitsilliini/klavulaanhappe manustamisel saavutatavad amoksitsilliini ja klavulaanhappe kontsentratsioonid seerumis on sarnased nendega, mis saadakse amoksitsilliini või klavulaanhappe samaväärsete annuste suukaudsel manustamisel eraldi.

Jaotumine

Ligikaudu 25% kogu plasmas leiduvast klavulaanhapest ja 18% kogu plasmas leiduvast amoksitsilliinist on seotud valkudega. Jaotusruumala on ligikaudu 0,3...0,4 l/kg amoksitsilliini ja ligikaudu 0,2 l/kg klavulaanhappe puhul.

Pärast veenisest manustamist on nii amoksitsilliini kui klavulaanhapet leitud sapipõies, kõhukudedes, nahas, rasv- ja lihaskoes, sünoviaal- ja peritoneaalvedelikus, sapis ja mädas. Amoksitsilliin ei jaotu piisavalt tserebrospinaalvedelikku.

Loomkatsetest ei ole saadud tõendeid kummagi komponendiga seotud materjali olulisest peetumisest kudedes. Nagu enamik penitsilliine, eritub ka amoksitsilliin rinnapiima. Rinnapiimast on samuti leitud klavulaanhappe jälgi (vt lõik 4.6).

Nii amoksitsilliin kui klavulaanhape läbivad platsentaarbarjääri (vt lõik 4.6).

Biotransformatsioon

Amoksitsilliin eritub osaliselt uriiniga inaktiivse penitsilliinhappena kogustes, mis vastavad kuni 10...25%-le algannusest. Klavulaanhape metaboliseerub inimese organismis ulatuslikult ning eritub uriini ja roojaga ning süsinikdioksiidi kujul väljahingatava õhuga.

Eritumine

Amoksitsilliin eritub peamiselt neerude kaudu, samal ajal kui klavulaanhape eritub nii renaalsel kui ka mitterenaalsel teel.

Amoksitsilliini/klavulaanhappe keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel isikutel on ligikaudu üks tund ja keskmine kogukliirens ligikaudu 25 l/tunnis. Ligikaudu 60...70% amoksitsilliinist ja ligikaudu 40...65% klavulaanhapest eritub muutumatul kujul uriiniga esimese 6 tunni jooksul pärast

amoksitsilliini/klavulaanhappe 250 mg/125 mg või 500 mg/125 mg tablettide ühekordset manustamist. Erinevates uuringutes on leitud, et uriiniga eritub 50...85% amoksitsilliinist ja 27...60% klavulaanhapest 24-tunnise perioodi jooksul. Klavulaanhappe puhul eritub suurim kogus ravimist esimese 2 tunni jooksul pärast manustamist.

Probenetsiidi samaaegsel manustamisel aeglustub amoksitsilliini eritumine, kuid mitte klavulaanhappe eritumine neerude kaudu (vt lõik 4.5).

Vanus

Amoksitsilliini eliminatsiooni poolväärtusaeg on sarnane ligikaudu 3 kuu kuni 2 aasta vanustel lastel ning suurematel lastel ja täiskasvanutel. Väga väikestel lastel (kaasa arvatud enneaegsed vastündinud) ei tohi esimesel elunädalal manustamisintervall ületada kaks korda ööpäevas manustamist rennaalse eliminatsioonitee ebaküpsuse tõttu. Kuna eakatel patsientidel on suurem tõenäosus neerufunktsiooni languse tekkeks, peab annuse valimisel olema ettevaatlik ning kasulik võib olla neerufunktsiooni jälgimine.

Sugu

Pärast amoksitsilliini/klavulaanhappe suukaudset manustamist tervetele meestele ja naistele ei olnud sool olulist mõju amoksitsilliini või klavulaanhappe farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Amoksitsilliini/klavulaanhappe kogukliirens seerumis väheneb proportsionaalselt neerufunktsiooni langusega. Ravimi kliirensi vähenemine on enam väljendunud amoksitsilliini kui klavulaanhappe puhul, kuna suurem osa amoksitsilliinist eritub rennaasel teel. Annused neerukahjustuse korral peavad seetõttu ära hoidma amoksitsilliini liigse kuhjumise, säilitades samal ajal klavulaanhappe piisava sisalduse (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide puhul tuleb ravimit annustada ettevaatlikult ning jälgida regulaarselt maksafunktsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Amoksitsilliini/klavulaanhappes koertel läbi viidud korduvtoksilisuse uuringud näitavad maoärritust ja oksendamist ning keele värvuse muutust.

Betaklav'i või selle komponentidega ei ole kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

Veevaba kolloidne räni (E551)

Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

Ttitaandioksiid (E171)

Hüpromelloos (E464)

Makrogool 400

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Ribapakend

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Blisterpakend

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ribapakend (Al/Al): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 või 500 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Blisterpakend (OPA/Al/PVC-Al): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 või 500 õhukese polümeerikattega tabletti, karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

500 mg/125 mg: 879415

875 mg/125 mg: 879315

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.09.2015.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2018