

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betaklav, 400 mg/57 mg/5 ml suukaudse suspensiooni pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 ml suspensiooni sisaldab 400 mg amoksitsilliini (amoksitsilliintriühüdraadina) ja 57 mg klavulaanhapet (kaaliumklavulanaadina).

1 ml suspensiooni sisaldab 80 mg amoksitsilliini (amoksitsilliintriühüdraadina) ja 11,4 mg klavulaanhapet (kaaliumklavulanaadina).

INN. *Amoxicillinum, Acidum clavulanicum.*

Teadaolevat toimeainet omav abiaine:

5 ml suspensiooni sisaldab 12,5 mg aspartaami (E951).

1 ml suspensiooni sisaldab 2,5 mg aspartaami (E951).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni pulber.

Valge kuni valkjast pulber.

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;
- põelonefriit;
- 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

Annused on läbivalt toodud 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 lokaliseerimine.
- Patsiendi vanus, kehakaal ja neerufunktsioon, nagu on toodud allpool.

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

Lastele kehakaaluga < 40 kg annab Betaklav'i käesolev ravimvorm ööpäevase koguannuse 1000...2800 mg amoksisilliini/143...400 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitudele.

Kui vajalikuks osutub amoksisilliini suurema ööpäevase annuse kasutamine, on soovitatav valida mõni teine amoksisilliini/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).

Lapsi kehakaaluga ≥ 40 kg tuleb ravida samade Betaklav'i ravimvormidega nagu täiskasvanuid.

Lapsed

Lapsed kehakaaluga < 40 kg

Laste ravimisel võib kasutada Betaklav'i tablette ja suspensiooni.

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 (nagu 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

Annuse korrigeerimine põhineb amoksisilliini maksimaalsel soovitataval sisaldusel.

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 amoksisilliini/klavulaanhapet suhtes 7:1, sest puuduvad annuse korrigeerimise soovitusel.

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.

Enne ravimi manustamist tutvuge selle ravimi lahjendamise juhistega, vt lõik 6.6.
Valge kuni valkjass puuviljalõhnaga suukaudne suspensioon.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Anamneesis raskekujuline kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (nt anafülaksia) teiste beetalaktaamantibiootikumide 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 saavatel patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (sh anafülaktoidseid 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 kasutamisele amoksitsilliini kasutamisele vastavalt ametlikele juhistele.

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

Neerufunktsiooni häirega või suuri annuseid saavatel patsientidel võivad tekkida krampid (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 suureneda 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 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 antikoagulate. 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.

See ravim sisaldab 2,5 mg aspartaami 1 ml suspensioonis. Aspartaam on fenüülalaniini allikas. See võib olla kahjulik, kui teil on fenüülketonuuria, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral fenüülalaniini ei lammutata ja see koguneb organismi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudsed antikoagulandid

Suukaudseid antikoagulate 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 suureneha 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 pluss 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 vastasündinutel. 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 seennakkuse teke rinnapiima saaval lapsel, mistõttu võib olla vaja rinnaga toitmise 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 käsitsemise 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	

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
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 Hammaste värvuse muutus ¹¹
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 epidermaalnekrolüüs Villiline eksfoliatiivne dermatiit Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP) ⁹ Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega nahareaktsioon (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
11	Lastel on väga harva kirjeldatud pindmist hammaste värvuse muutust. Hammaste värvuse muutust võib aidata vältida hea suuõhne hügieen, kuna see on tavaliselt eemaldatav hammaste puhastamisel.

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 (beetalaktaamantibiootikum), mis inhibeerib ühte või enamat ensüümi (sageli nimetatakse penitsilliini siduvateks valkudeks, PBP-d, *penicillin-binding proteins*) bakteriaalse peptidoglükaani biosünteesi rajas, mis on bakteri rakuseina lahutamatu struktuuriline komponent. Peptidoglükaani sünteesi inhibeerimine viib rakuseina nõrgenemiseni, millele tavaliselt järgneb raku lüüs ja surm.

Amoksitsilliin on tundlik resistentsete bakterite poolt toodetavate beetalaktamaaside lagundava toime suhtes ja seetõttu ei hõlma ainult 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> ³	≤ 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.

Tavapärased tundlikud liigid
<p><u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u></p> <p><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></p> <p><i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i></p>

Pasteurella multocida

Anaeroobsed mikroorganismid

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib osutada probleemiks

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

Chlamydomyxa pneumoniae

Chlamydomyxa 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 saavutamiseni (T_{max}) on mõlemal juhul ligikaudu üks tund.

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

Keskised (± SD) farmakokineetilised parameetrid					
Manustatud toimeaine(d)	Annus (mg)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} * (h)	AUC _(0-24h) (µg.h/ml)	T 1/2 (h)

Amokitsilliin					
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 – amokitsilliin, CA – klavulaanhape * Mediaan (vahemik)					

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

Jaotumine

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

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

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

Nii amokitsilliini kui klavulaanhappe läbivad platsentaarbarjääri (vt lõik 4.6).

Biotransformatsioon

Amokitsilliin 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

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

Amokitsilliini/klavulaanhappe keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel isikutel on ligikaudu üks tund ja keskmine kogukliirens ligikaudu 25 l/tunnis. Ligikaudu 60...70% amokitsilliinist ja ligikaudu 40...65% klavulaanhapest eritub muutumatul kujul uriiniga esimese 6 tunni jooksul pärast Betaklav 250 mg/125 mg või 500 mg/125 mg tablettide ühekordset manustamist. Erinevates uuringutes on leitud, et uriiniga eritub 50...85% amokitsilliinist ja 27...60% klavulaanhapest 24-tunnise perioodi jooksul. Klavulaanhappe puhul eritub suurim kogus ravimist esimese 2 tunni jooksul pärast manustamist.

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

Vanus

Amokitsilliini 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 renaalse 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 renaalsel 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/klavulaanhappega 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

Ränidioksiid (E551)

Veevaba kolloidne räni (E551)

Aspartaam (E951)

Suktsiinhape (E363)

Ksantaankummi (E415)

Hüpromelloos (E464)

Vaarika lõhna- ja maitseaine

Apelsini lõhna- ja maitseaine

Kuldne karamell

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Enne suspensiooni valmistamist: 3 aastat

Pärast suspensiooni valmistamist tuleb ravim ära kasutada 7 päeva jooksul. Hoida külmkapis (2...8°C).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudel suspensiooni valmistamiseks mõeldud mõõtetaseme märgistusega ja polüpropüleenist CRC korgiga: 6 g, 12 g, 14 g või 20 g pulbrit, millest saab valmistada vastavalt 30 ml, 60 ml, 70 ml või 100 ml suukaudset suspensiooni, pudel on pakendatud karpi. Pakendis on kaasas 5 ml mahutavusega gradueeritud polüstüreenist suusüstal, mõõtevahemikuga 0,5 ml kuni 5 ml, 0,5 ml jaotiste kaupa.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist kontrollida, kas pudeli kork on terve. Raputada pulber pudeli seinte küljest lahti. Lisada vett (vastavalt allpool toodud kogustele). Pöörata pudel ümber ning loksutada hoolikalt.

Tugevus	Vee kogus suspensiooni valmistamiseks (ml)	Valmis suukaudse suspensiooni kogus (ml)
400 mg/57 mg/5 ml	25	30
	56	60
	61	70
	87	100

Võib toimida ka järgnevalt:

Raputada pulber pudeli seinte küljest lahti, seejärel täita pudel veega peaaegu mõõtejooneni, sulgeda ja loksutada korralikult. Seejärel lisada vett täpselt mõõtejooneni ja loksutada veelkord korralikult.

Loksutada pudelit enne igat kasutamiskorda.

Valge kuni valkjast puuviljalõhnaga suukaudne suspensioon.

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 NUMBER

879215

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.09.2015.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2018