

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Betaklav 500 mg/125 mg filmdragerade tabletter

Betaklav 875 mg/125 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Betaklav 500 mg/125 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg amoxicillin (som amoxicillintrihydrat) och 125 mg klavulansyra (som kaliumklavulanat).

Betaklav 875 mg/125 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 875 mg amoxicillin (som amoxicillintrihydrat) och 125 mg klavulansyra (som kaliumklavulanat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

500 mg/125 mg: Vit till nästan vitfärgad kapselformad filmdragerad tablett med "I 06" inpräntat på ena sidan och slät på den andra sidan, tablettlängd: $19,40 \pm 0,10$ mm.

875 mg/125 mg: Vit till nästan vitfärgad kapselformad filmdragerad tablett med "I 07" inpräntat på ena sidan och slät på den andra sidan, tablettlängd: $21,70 \pm 0,10$ mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Betaklav är indicerat för behandling av nedanstående infektioner hos vuxna och barn (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1):

- akut bakteriell sinuit (adekvat diagnostiserad)
- akut otitis media
- akuta exacerbationer av kronisk bronkit (adekvat diagnostiserad)
- samhällsförvärd pneumoni
- cystit
- pyelonefrit
- hud- och mjukdelsinfektioner, särskilt cellulit, djurbett, allvarlig dental abscess med spridande cellulit
- skelett- och ledinfektioner, särskilt osteomyelit.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doserna anges genomgående med innehållet av amoxicillin/klavulansyra, med undantag för när doserna för en individuell komponent anges.

Beakta följande vid val av dos av Betaklav för att behandla en särskild infektion:

- Förväntade patogener och deras troliga känslighet mot antibakteriella medel (se avsnitt 4.4)
- Infektionens svårighetsgrad och placering
- Patientens ålder, vikt och njurfunktion enligt nedan.

Användning av alternativa formuleringar av Betaklav (t.ex. de som har högre doser av amoxicillin och/eller olika proportioner av amoxicillin och klavulansyra) bör övervägas vid behov (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Dosering för 500 mg/125 mg amoxicillin/klavulansyra

För vuxna och barn ≥ 40 kg ger den här formuleringen av Betaklav en total daglig dos på 1 500 mg amoxicillin och 375 mg klavulansyra vid administrering enligt rekommendation nedan. För barn < 40 kg ger den här formuleringen av Betaklav en maximal daglig dos på 2 400 mg amoxicillin och 600 mg klavulansyra vid administrering enligt rekommendation nedan.

Dosering för 875 mg/125 mg amoxicillin/klavulansyra

För vuxna och barn ≥ 40 kg ger den här formuleringen av Betaklav en total daglig dos på 1 750 mg amoxicillin och 250 mg klavulansyra vid administrering två gånger dagligen, och 2 625 mg amoxicillin och 375 mg klavulansyra vid administrering tre gånger dagligen enligt rekommendation nedan. För barn < 40 kg ger den här formuleringen av Betaklav en maximal daglig dos på 1 000-2 800 mg amoxicillin och 143-400 mg klavulansyra vid administrering enligt rekommendation nedan.

Om det anses att en högre daglig dos av amoxicillin krävs, bör en annan formulering av amoxicillin/klavulansyra väljas för att undvika administrering av onödigt höga dagliga doser av klavulansyra (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Behandlingens varaktighet ska bestämmas utifrån patientens svar. Vissa infektioner (t.ex. osteomyelit) kräver längre behandlingsperioder. Behandlingen ska inte pågå längre än 14 dagar utan ny undersökning (se avsnitt 4.4 för mer information om förlängd behandling).

Vuxna och barn ≥ 40 kg

Rekommenderade doser för 500 mg/125 mg amoxicillin/klavulansyra:

- en dos à 500 mg/125 mg 3 gånger per dag;

Rekommenderade doser för 875 mg/125 mg amoxicillin/klavulansyra:

- standarddos: (för alla indikationer) 875 mg/125 mg 2 gånger per dag;
- högre dos – (särskilt för infektioner som t.ex. otitis media, sinuit, nedre luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner): 875 mg/125 mg 3 gånger per dag.

Pediatrisk population

Barn < 40 kg

Barn kan behandlas med Betaklav tabletter och suspension.

Rekommenderade doser för 500 mg/125 mg amoxicillin/klavulansyra:

- 20 mg/5 mg/kg/dag till 60 mg/15 mg/kg/dag, fördelat på tre doser

Då tabletterna inte kan delas ska barn som väger under 25 kg inte behandlas med Betaklav tabletter.

Tabellen nedan visar den administrerade dosen (mg/kg kroppsvikt) hos barn som väger mellan 25 kg till 40 kg vid administrering av en 500 mg/125 mg tablett.

Kroppsvikt [kg]	40	35	30	25	Rekommenderad engångsdos [mg/kg kroppsvikt] (se ovan)
-----------------	----	----	----	----	---

Amoxicillin [mg/kg kroppsvikt] per engångsdos (1 filmdragerad tablett)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 – 20
Klavulansyra [mg/kg kroppsvikt] per engångsdos (1 filmdragerad tablett)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

Barn som är 6 år eller yngre eller väger mindre än 25 kg bör företrädesvis behandlas med amoxicillin/klavulansyra suspension.

Inga kliniska data finns tillgängliga för doser med formuleringar av Betaklav 4:1 som överstiger 40 mg/10 mg/kg per dag hos barn under 2 år.

Rekommenderade doser för 875 mg/125 mg amoxicillin/klavulansyra:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dag till 45 mg/6,4 mg/kg/dag, fördelat på två doser;
- upp till 70 mg/10 mg/kg/dag, fördelat på två doser kan övervägas för vissa infektioner (som t.ex. otitis media, sinuit och nedre luftvägsinfektioner).

Tabellen nedan visar den administrerade dosen (mg/kg kroppsvikt) hos barn som väger mellan 25 kg till 40 kg vid administrering av en 875 mg/125 mg tablett.

Kroppsvikt [kg]	40	35	30	25	Rekommenderad engångsdos [mg/kg kroppsvikt] (se ovan)
Amoxicillin [mg/kg kroppsvikt] per engångsdos (1 filmdragerad tablett)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (upp till 35)
Klavulansyra [mg/kg kroppsvikt] per engångsdos (1 filmdragerad tablett)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (upp till 5)

Inga kliniska data finns tillgängliga för formuleringar av Betaklav 7:1 för doser som överstiger 45 mg/6,4 mg per kg per dag hos barn under 2 år.

Det finns inga kliniska data för formuleringar av Betaklav 7:1 för patienter under 2 månader. Ingen dosrekommendation kan således lämnas för den här populationen.

Äldre

Ingen dosjustering bedöms vara nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

500 mg/125mg filmdragerade tabletter

Dosjusteringar är baserade på maximala rekommenderade doser av amoxicillin.

Ingen dosjustering krävs hos patienter med kreatininclearance (CrCl) som överstiger 30 ml/min.

Vuxna och barn ≥ 40 kg

CrCl: 10–30 ml/min	500 mg/125 mg 2 gånger dagligen
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg 1 gång dagligen

Hemodialys	500 mg/125 mg varje dygn, plus 500 mg/125 mg under dialys, som ska upprepas i slutet av dialysen (eftersom serumkoncentrationerna av både amoxicillin och klavulansyra är nedsatta)
------------	---

Barn < 40 kg

CrCl: 10–30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg två gånger dagligen (maximalt 500 mg/125 mg två gånger dagligen).
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg per dag som engångsdos (maximalt 500 mg/125 mg).
Hemodialys	15 mg/3,75 mg/kg en gång dagligen. Före hemodialys: 15 mg/3,75 mg/kg. Efter hemodialys: 15 mg/3,75 mg per kg ska administreras för att återställa cirkulerande läkemedelsnivåer.

875 mg/125 mg filmdragerade tabletter

Ingen dosjustering krävs hos patienter med kreatininclearance (CrCl) som överstiger 30 ml/min. Hos patienter med kreatininclearance under 30 ml/min rekommenderas inte användning av Betaklav-formuleringar med en amoxicillin–klavulansyrakvot på 7:1, eftersom inga rekommendationer om dosjusteringar är tillgängliga.

Nedsatt leverfunktion

Dosera med försiktighet och kontrollera leverfunktionen regelbundet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Administreringssätt

Betaklav är avsett för oral användning.

Administreras i början av en måltid för att minska eventuell gastrointestinal intolerans.

Behandlingen kan starta parenteralt enligt produktresumén för IV-formulering och fortsätta med en oral formulering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, något penicillin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Anamnes på svår omedelbar överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaxi) mot andra betalaktamer (t.ex. cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).

Anamnes på gulsot/nedsatt leverfunktion på grund amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Innan behandling med amoxicillin/klavulansyra sätts in ska tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, cefalosporiner eller andra betalaktamer kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktoida reaktioner och allvarliga kutana reaktioner) har rapporterats hos patienter som står på penicillinbehandling. Överkänslighetsreaktioner kan även utvecklas till Kounis syndrom, en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt (se avsnitt 4.8). Det är mer sannolikt att dessa reaktioner inträffar hos personer med en anamnes på överkänslighet mot penicillin och hos atopiska personer. Om en allergisk reaktion inträffar måste behandlingen med amoxicillin/klavulansyra sättas ut och lämplig alternativ behandling sättas in.

Läkemedelsutlöst enterokolit har rapporterats främst hos barn som får amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.8). Läkemedelsutlöst enterokolit är en allergisk reaktion med långdragna kräkningar som främsta symtom (1–4 timmar efter intag) i frånvaro av allergiska hud- eller luftvägssymtom. Ytterligare symtom kan vara buksmärter, diarré, hypotoni eller leukocytos med neutrofil. Det har

förekommit allvarliga fall inklusive progression till chock.

Om en infektion visar sig bero på någon eller några amoxicillinkänsliga organismer bör man överväga att byta från amoxicillin/klavulansyra till amoxicillin i enlighet med officiella riktlinjer.

Den här formuleringen av Betaklav är inte lämplig att använda om det föreligger en stor risk att presumtiva patogener har nedsatt känslighet eller resistens mot betalaktamer som inte medieras av betalaktamaser känsliga för hämning av klavulansyra. Denna formulering bör inte användas för att behandla penicillinresistenta *S. pneumoniae*.

Krampanfall kan drabba patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som får höga doser (se avsnitt 4.8).

Amoxicillin/klavulansyra ska undvikas om infektiös mononukleos misstänks eftersom förekomst av ett morbilliformt utslag har förknippats med detta tillstånd efter användning av amoxicillin.

Samtidig användning av allopurinol vid behandling med amoxicillin kan öka sannolikheten för allergiska hudreaktioner.

Långvarig användning kan ibland leda till överväxt av icke-känsliga organismer.

Uppkomst av generaliserat erytem med feber och pustler i början av behandlingen kan vara ett symptom på akut generaliserad exantemisk pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.8). Denna reaktion kräver att behandlingen med Betaklav avbryts och kontraindicerar senare administrering av amoxicillin.

Amoxicillin/klavulansyra ska användas med försiktighet hos patienter med tecken på nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.8).

Hepatiska händelser har rapporterats främst hos män och äldre patienter och kan förknippas med långvarig behandling. Dessa händelser har i mycket sällsynta fall rapporterats hos barn. Hos alla populationer inträffar tecken och symptom vanligtvis under eller kort efter behandlingen, men kan i vissa fall visa sig först flera veckor efter att behandlingen har avslutats. Dessa är vanligtvis reversibla. Hepatiska händelser kan vara svåra och i extremt sällsynta fall har dödsfall rapporterats. Dessa har nästan alltid inträffat hos patienter med allvarlig bakomliggande sjukdom eller patienter som samtidigt tar läkemedel som har potential för hepatiska effekter (se avsnitt 4.8).

Antibiotikautlöst kolit har rapporterats med nästan alla antibakteriella preparat, inklusive amoxicillin, och svårighetsgraden kan variera från lätt till livshotande (se avsnitt 4.8). Därför är det viktigt att överväga den här diagnosen hos patienter som uppvisar diarré under eller efter administrering av alla antibiotika. Om antibiotikautlöst kolit uppträder bör behandlingen med Betaklav omedelbart avbrytas, läkare kontaktas och lämplig behandling påbörjas. Antiperistaltiska läkemedel är kontraindicerade i detta fall.

Regelbunden bedömning av organsystemfunktioner, t.ex. njurfunktion, leverfunktion och hematopoietisk funktion rekommenderas vid långvarig behandling.

Förlängning av protrombintiden har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som fått amoxicillin/klavulansyra. Lämplig kontroll bör ske när antikoagulantia ordineras samtidigt. Justeringar av dosen orala antikoagulantia kan vara nödvändiga för att bibehålla önskad antikoagulation (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen justeras enligt graden av nedsättning (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med nedsatt urinutsöndring har kristalluri (inklusive akut njurskada) observerats i mycket sällsynta fall, till övervägande del vid parenteral behandling. Under administrering av höga doser av amoxicillin bör ett adekvat vätskeintag och en adekvat urinutsöndring bibehållas för att minska risken för kristalluri förorsakad av amoxicillin. Kontrollera regelbundet hos patienter med

blåskateter att katetern är öppen (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Vid kontroll av förekomst av glukos i urin vid behandling med amoxicillin ska alltid enzymatiska glukosoxidasmetoder användas eftersom falska positiva resultat kan förekomma med icke-enzymatiska metoder.

Förekomsten av klavulansyra i Betaklav kan leda till en icke-specifik bindning av IgG och albumin av de röda blodkropparnas membran, vilket leder till ett falskt positivt Coombs test.

Det finns rapporter om positiva testresultat med Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test hos patienter som fått amoxicillin/klavulansyra som därefter befanns vara fria från *Aspergillus*-infektion. Korsreaktioner med polysackarider och polyfuranoser som inte härrör från *Aspergillus* har rapporterats med Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test. Således ska positiva testresultat hos patienter som får amoxicillin/klavulansyra tolkas med försiktighet och bekräftas med andra diagnosmetoder.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Orala antikoagulantia

Orala antikoagulantia och antibiotika i form av penicillin har använts i stor omfattning utan rapporter om interaktion. I litteraturen finns det dock fall av ökad INR (international normalised ratio) hos patienter som står på acenokumarol eller warfarin och som fått en kur amoxicillin. Om samtidig administrering är nödvändig, ska protrombintid eller INR kontrolleras noggrant med tillägg eller utsättande av amoxicillin. Dessutom kan det vara nödvändigt att justera dosen orala antikoagulantia (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Metotrexat

Penicillin kan minska utsöndringen av metotrexat och leda till en potentiell ökning av toxicitet.

Probenecid

Samtidig användning av probenecid rekommenderas inte. Probenecid minskar den tubulära sekretionen av amoxicillin. Samtidig användning av probenecid kan leda till ökade och förlängda blodnivåer av amoxicillin men inte av klavulansyra.

Mykofenolatmofetil

Hos patienter som använder mykofenolatmofetil har en minskning av förmedicinerings-koncentrationerna av den aktiva metaboliten (MPA) på ca 50 % rapporterats efter samtidig behandling med amoxicillin/klavulansyra. Förändringen av förmedicinerings-koncentrationerna avspeglar inte nödvändigtvis reell förändring i MPA:s totala exponering. Förändring av mykofenolatmofetildosen är därför vanligen inte nödvändig utan kliniska tecken på transplantatets funktionsstörningar. Noggrann klinisk uppföljning krävs vid samtidig behandling och kort efter antibiotikabehandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlösning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Begränsade data om användning av amoxicillin/klavulansyra under graviditet hos människor tyder inte på någon ökad risk för medfödda missbildningar. En studie på kvinnor med prematur fosterhinneruptur rapporterade att profylaktisk behandling med amoxicillin/klavulansyra kan förknippas med en ökad risk för nekrotiserande enterokolit hos nyfödda barn. Användning ska undvikas under graviditet, om inte läkaren anser att den är absolut nödvändig.

Amning

Båda ämnena utsöndras i bröstmjölk (det saknas kunskap om effekterna av klavulansyra på det ammade barnet). Därför är diarré och svampinfektioner i slemhinnor möjliga hos det ammade barnet, så att amningen kanske måste avbrytas. Risken för överkänslighet bör övervägas. Amoxicillin/klavulansyra ska endast användas under amningen efter att ansvarig läkare gjort en risk-/nytta-bedömning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Biverkningar kan dock förekomma (t.ex. allergiska reaktioner, yrsel, krampanfall) som kan påverka förmågan att köra bil och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är diarré, illamående och kräkningar. Biverkningar som härrör från kliniska studier och uppföljning efter godkännandet för försäljning av Betaklav anges nedan, sorterade enligt MedDRA:s organklassificering.

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Systemorganklass	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Vanliga	Mukokutan candidiasis
Ingen känd frekvens	Överväxt av icke-känsliga organismer
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Reversibel leukopeni (inklusive neutropeni) Trombocytopeni
Ingen känd frekvens	Reversibel agranulocytos Hemolytisk anemi Förlängd blödnings- och protrombintid ¹
Immunsystemet ⁸	
Ingen känd frekvens	Angioneurotiskt ödem Anafylaxi Syndrom liknande serumsjuka Överkänslighetsvaskulit
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga	Yrsel Huvudvärk
Ingen känd frekvens	Reversibel hyperaktivitet Krampanfall ¹ Aseptisk meningit
Hjärtat	
Ingen känd frekvens	Kounis syndrom
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Diarré
Vanliga	Illamående ² Kräkningar
Mindre vanliga	Matsmältningsbesvär
Ingen känd frekvens	Antibiotikautlöst kolit ³ Läkemedelsutlöst enterokolit Akut pankreatit Svart hårig tunga

Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Ökningar av ASAT och/eller ALAT ⁴
Ingen känd frekvens	Hepatit ⁵ Kolestatisk gulsot ⁵
Hud och subkutan vävnad ⁶	
Mindre vanliga	Hudutslag Pruritus Urticaria
Sällsynta	Erythema multiforme
Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys Bullös exfoliativ dermatit Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) ¹ Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) Symmetriskt läkemedelsrelaterat intertriginöst böjvecksexantem (SDRIFE) (babiansyndrom) Linjär IgA-sjukdom
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Interstitiell nefrit Kristalluri (inklusive akut njurskada) ⁷
<ol style="list-style-type: none"> 1. Se avsnitt 4.4. 2. Illamående förknippas oftare med höga orala doser. Om gastrointestinala reaktioner är påtagliga kan de reduceras genom att Betaklav tas i början av en måltid. 3. Inklusive pseudomembranös kolit och blödande kolit (se avsnitt 4.4). 4. En måttlig ökning av ASAT och/eller ALAT har noterats hos patienter behandlade med betalaktamantibiotika, men signifikansen av dessa resultat är okänd. 5. Dessa händelser har noterats med andra penicilliner och cefalosporiner (se avsnitt 4.4). 6. Om några hudöverkänslighetsreaktioner inträffar ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.4). 7. Se avsnitt 4.9. 8. Se avsnitt 4.3 och 4.4. 	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26, 751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Fällning av amoxicillin har rapporterats i blåskatetrar, i huvudsak efter intravenös administrering av höga doser. Regelbundna kontroller av att katetern är öppen ska göras (se avsnitt 4.4).

Gastrointestinala symtom och störningar av vätske- och elektrolytbalansen kan vara påtagliga.

Kristalluri förorsakad av amoxicillin, som i vissa fall leder till njursvikt, har observerats (se avsnitt 4.4).

Krampanfall kan förekomma hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter som får höga doser.

Behandling

Gastrointestinala symtom kan behandlas symtomatiskt, med kontroll av vatten-/elektrolytbalansen. Amoxicillin/klavulansyra kan tas bort från cirkulationen med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, Kombinationer av penicilliner, inklusive kombinationer med betalaktamashämmare, ATC-kod: J01CR02.

Verkningsmekanism

Amoxicillin är ett semisyntetiskt penicillin (betalaktam-antibiotika) som inhiberar en eller flera enzymer (kallas ofta penicillinbindande proteiner, PBP) i biosyntesen av bakteriell peptidoglykan, som är en viktig strukturell komponent i den bakteriella cellväggen. Inhibitionen av peptidoglykansyntesen leder till en försvagning av cellväggen, som vanligtvis följs av cellys och celldöd.

Amoxicillin är känslig för degradering av betalaktamaser producerade av resistenta bakterier och därför inkluderar amoxicillins verkningspektrum ensamt inte organismer som producerar dessa enzymer.

Klavulansyra är en betalaktam som strukturellt liknar penicilliner. Den inaktiverar vissa betalaktamasenzymer och förhindrar således inaktivering av amoxicillin. Klavulansyra ensamt har ingen kliniskt användbar antibakteriell verkan.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Den tid som överstiger minsta inhiberande koncentration ($T > MIC$) anses vara den huvudsakliga determinanten för effekten av amoxicillin.

Resistensmekanism

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för amoxicillin/klavulansyra är:

- Inaktivering orsakad av de bakteriella betalaktamaser som inte själva inhiberas av klavulansyra, inklusive klass B, C och D.
- Förändringar av penicillinbindande proteiner, vilka minskar det antibakteriella ämnets affinitet för målet.

Impermeabilitet för bakterier eller effluxpumpmekanismer kan orsaka eller bidra till bakterieresistens, särskilt för gramnegativa bakterier.

Brytpunkter för känslighetstestning

Minsta inhiberande koncentration (MIC)-brytpunkter anges av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) och finns listade på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: [https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section).

Resistensprevalensen kan variera geografiskt och över tiden för valda arter, och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Expertråd skall sökas vid behov när den lokala resistensprevalensen är sådan att användningen av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Vanliga känsliga arter

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga) £

Koagulasnegativa stafylokocker (meticillinkänsliga)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes och andra betahemolytiska streptokocker

Streptococcus viridans-grupp

<p><u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</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>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem</u></p>
<p><u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p><u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Organismer med inneboende resistens</u></p>
<p><u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Andra mikroorganismer</u> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av förvärvad resistensmekanism. § Alla meticillinresistanta stafylokocker är resistenta mot amoxicillin/klavulansyra. ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> som är resistent mot penicillin bör inte behandlas med denna formulering av amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.2 och 4.4). ² Stammar med minskad känslighet har rapporterats i vissa EU-länder med en frekvens högre än 10 %.</p>

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Amoxicillin och klavulansyra sönderdelas helt i vattenlösningar vid fysiologiskt pH. Båda komponenterna absorberas snabbt och väl vid oral administrering. Absorptionen av amoxicillin/klavulansyra optimeras vid intag i början av en måltid. Efter oral administrering är biotillgängligheten för amoxicillin och klavulansyra cirka 70 %. Plasmaprofilerna för båda

komponenterna är likartade och tiden till maximal plasmakoncentration (T_{max}) för båda är cirka en timme.

De farmakokinetiska resultaten för en studie i vilken amoxicillin/klavulansyra (500 mg/125 mg tabletter tre gånger dagligen) administrerades i fastande tillstånd till en grupp friska frivilliga visas nedan.

Genomsnittliga (\pm SD) farmakokinetiska parametrar					
Administrerade aktiva substanser	Dos (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} * (h)	$AUC_{(0-24h)}$ ($\mu\text{g.h/ml}$)	T 1/2 (h)
Amoxicillin					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 \pm 2,26	1,5 (1,0–2,5)	53,5 \pm 8,87	1,15 \pm 0,20
Klavulansyra					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 \pm 0,83	1,5 (1,0–2,0)	15,72 \pm 3,86	0,98 \pm 0,12
AMX – amoxicillin, CA – klavulansyra * Median (intervall)					

De farmakokinetiska resultaten för en studie i vilken amoxicillin/klavulansyra (875 mg/125 mg tabletter två gånger dagligen) administrerades i fastande tillstånd till en grupp friska frivilliga visas nedan.

Genomsnittliga (\pm SD) farmakokinetiska parametrar					
Administrerade aktiva substanser	Dos (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} * (h)	$AUC_{(0-24h)}$ ($\mu\text{g.h/ml}$)	T 1/2 (h)
Amoxicillin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0–2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Klavulansyra					
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 – amoxicillin, CA – klavulansyra * Median (intervall)					

De serumkoncentrationer av amoxicillin och klavulansyra som uppnåddes med amoxicillin/klavulansyra liknar de koncentrationer som produceras vid oral administrering av ekvivalenta doser av amoxicillin eller klavulansyra ensamt.

Distribution

Cirka 25 % av total klavulansyra i plasma och 18 % av total amoxicillin i plasma är bundet till protein. Den apparenta distributionsvolymen är cirka 0,3–0,4 l/kg för amoxicillin och cirka 0,2 l/kg för klavulansyra.

Efter intravenös administrering har både amoxicillin och klavulansyra konstaterats i gallblåsa, bukvävnad, hud-, fett- och muskelfvävnader, synovial- och peritonealvätska, galla och var. Amoxicillin distribueras inte i tillräcklig mängd till cerebrospinalvätskan.

Djurstudier visar inga tecken på signifikant vävnadsretention av läkemedelsderivat material för någon komponent. Amoxicillin, i likhet med de flesta penicilliner, kan påvisas i bröstmjölk. Spårämngder av klavulansyra kan också påvisas i bröstmjölk (se avsnitt 4.6).

Båda amoxicillin och klavulansyra har visat sig passera placentabarriären (se avsnitt 4.6).

Biotransformation

Amoxicillin utsöndras delvis i urinen som den inaktiva penicilloinsyran i mängder motsvarande upp till 10–25 % av den initiala dosen. Klavulansyra metaboliseras i hög grad hos människa och elimineras i urin och faeces och som koldioxid i utandningsluft.

Eliminering

Den huvudsakliga elimineringsvägen för amoxicillin är via njurarna, medan det för klavulansyra sker genom både renala och icke-renala mekanismer.

Amoxicillin/klavulansyra har en genomsnittlig elimineringshalveringstid på cirka en timme och en genomsnittlig total clearance på cirka 25 l/timme hos friska personer. Cirka 60–70 % av amoxicillin och cirka 40–65 % av klavulansyra utsöndras oförändrat i urin under de första 6 timmarna efter administrering av en enkel dos amoxicillin/klavulansyra 250 mg/125 mg eller 500 mg/125 mg tableter. Olika studier har visat att urinutsöndringen är 50–85 % för amoxicillin och 27–60 % för klavulansyra under en 24-timmarsperiod. När det gäller klavulansyra utsöndras den största mängden läkemedel under de första två timmarna efter administrering.

Samtidig användning av probenecid fördröjer utsöndringen av amoxicillin men inte njurutsöndring av klavulansyra (se avsnitt 4.5).

Ålder

Elimineringshalveringstiden för amoxicillin är likartad för barn runt 3 månader till 2 år jämfört med äldre barn och vuxna. För mycket små barn (inklusive prematura nyfödda) ska administreringsintervallet inte överstiga administrering två gånger om dagen under den första veckan, på grund av omognad i fråga om den renala elimineringsvägen. Eftersom det är mer troligt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion ska försiktighet iaktas vid val av dos, och det kan vara bra att övervaka njurfunktion.

Kön

Efter oral administrering av amoxicillin/klavulansyra till friska män och kvinnor har kön ingen signifikant betydelse på farmakokinetiken för endera amoxicillin eller klavulansyra.

Nedsatt njurfunktion

Total serumclearance för amoxicillin/klavulansyra minskar proportionellt med nedsatt njurfunktion. Minskningen av läkemedelsclearance är mer uttalad för amoxicillin än för klavulansyra, eftersom en större andel amoxicillin utsöndras *via* njurarna. Doseringen vid nedsatt njurfunktion måste således förebygga olämplig ackumulering av amoxicillin samtidigt som adekvata nivåer av klavulansyra bibehålls (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion ska doseras med försiktighet och leverfunktionen kontrolleras regelbundet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och reproduktioneffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Toxicitetsstudier med upprepad dosering utförd på hundar med amoxicillin/klavulansyra visar gastrisk irritation och kräkningar samt missfärgad tunga.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med Betaklav eller dess komponenter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Titandioxid (E171)
Hypromellos (E464)
Propylenglykol (E1520)
Talk (E553b)
Etylcellulosa (E462)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Strip och blister

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Strip (Alu/Alu): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 eller 500 filmdragerade tabletter i en kartong.
Blister (OPA/Alu/PVC-Alu): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 eller 500 filmdragerade tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg/125 mg: 50618
875 mg/125 mg: 50619

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 2015-08-20

Datum för den senaste förnyelsen: 2020-06-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-31

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se