

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amoksiklav, 875 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 875 mg amoksitsilliini (amoksitsilliintrihiidraadina) ja 125 mg klavulaanhapet (kaaliumklavulanaadina), suhtes 7:1.

INN. *Amoxicillimum, Acidum clavulanicum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

875 mg/125 mg tablett on valge kuni peaaegu valge, pikliku kujuga, ümarate nurkadega tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon ja märgistus "875/125" ning teisel küljel on märgistus "AMC".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Amoksiklav 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),
- keskkonnatekkene kopsupõletik,
- tsüstiit,
- püelonefriit,
- naha ja pehmete kudede infektsioonid, eelkõige tselluliit, loomahammustused ning hamba raske abstsess koos edasiareneva tselluliidiga,
- luude ja liigeste infektsioonid, eelkõige osteomüeliit.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annused on kogu tekstis väljendatud amoksitsilliini/klavulaanhappe sisaldusena.

Amoksiklav'i individuaalse annuse valikul tuleb arvestada järgmist:

- arvatavaid haigustekitajaid ning nende tõenäolist tundlikkust antibiootikumide suhtes (vt lõik 4.4),
- infektsiooni raskust ja asukohta,
- patsiendi vanust, kehakaalu ja neerufunktsiooni (vt allpool).

Vajadusel tuleb kaaluda amoksitsilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni mõne teise preparaadi (nt suurema amoksitsilliini annusega ja/või teistsuguse amoksitsilliini/klavulaanhappe suhtega) kasutamist, (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga ≥ 40 kg annab Amoksiklav'i käesolev ravimvorm kogu ööpäevase annuse 1750 mg amoksitsilliini/250 mg klavulaanhapet kaks korda ööpäevas manustamisel ning

2625 mg amoksisilliini/375 mg klavulaanhapet kolm korda ööpäevas manustamisel, kui ravimit manustatakse allpool toodud juhiste kohaselt. Lastele kehakaaluga alla 40 kg annab Amoksiklav'i käesolev ravimvorm maksimaalse ööpäevase annuse 1000...2800 mg amoksisilliini/143...400 mg klavulaanhapet ööpäevas, kui ravimit manustatakse nagu allpool soovitatud. Kui on vajalik suurem amoksisilliini ööpäevane annus, soovatakse valida mõni teine amoksisilliini/klavulaanhappe preparaat, et ei manustataks liiga suurt klavulaanhappe ööpäevast annust (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ravi kestus oleneb patsiendi ravivastusest. Mõned infektsioonid (nt osteomüeliit) vajavad pikemaajalist ravi. Ravi pikendamisel üle 14 päeva tuleb patsiendi seisundit eelnevalt hinnata (pikaajalise ravi kohta vt lõik 4.4).

Täiskasvanud

Soovituslikud annused:

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

Lapsed kehakaaluga <40 kg

Laste ravis võib kasutada nii Amoksiklav'i tablette kui ka teisi amoksisilliini/klavulaanhappe kombineeritud ravimvorme, nagu suspensioonid või lastele mõeldud pulbrivormis ravim. 6 aastat ja nooremaid lapsi tuleks eelistatult ravida amoksisilliini/klavulaanhappe suspensiooni või laste jaoks mõeldud pulbriga.

Soovituslikud annused:

- 25 mg/3,6 mg/kg ööpäevas kuni 45 mg/6,4 mg/kg ööpäevas, mida manustatakse kahe eraldi annusena;
- mõnede infektsioonide puhul (nt keskkõrvapõletik, sinusiit ja alumiste hingamisteede infektsioonid) võib manustada kuni 70 mg/10 mg/kg ööpäevas manustatud kahe eraldi annusena.

Amoksisilliini/klavulaanhappe (suhtes 7:1) ravimivormi annuste kohta üle 45 mg/6,4 mg/kg ööpäevas alla 2-aastastele lastele kliinilised andmed puuduvad.

Amoksisilliini/klavulaanhappe (suhtes 7:1) ravimivormi suhtes puuduvad kliinilised andmed alla 2 kuu vanuste laste kohta. Sellele vanusrühmale ei saa annustamise soovitusi teha.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada.

Neerukahjustus

Annust ei tule kohandada, kui patsiendil kreatiniini kliirens (CrCl) on üle 30 ml/min. Patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, ei soovitata Amoksiklav 875/125 mg tablette kasutada, sest soovitusel annuse kohandamiseks puuduvad.

Maksakahjustus

Ravi tuleb teha ettevaatusega ning maksafunktsiooni jälgida regulaarselt (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Manustamisviis

Amoksiklav'i manustatakse suu kaudu.

Manustada toidukorra alguses, et vähendada võimalikku kõrvaltoimet seedetraktile ning saavutada parim amoksisilliini/klavulaanhappe imendumine.

Ravi võib alustada parenteraalselt (järgides i.v. preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtet) ning jätkata suukaudse preparaadiga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete, penitsilliinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Varasem raske kiire tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (nt anafülaksia) mõne teise beetalaktaami (nt tsefalosporiini, karbapeneemi või monobaktaami) suhtes.

Varasem amoksitsilliini/klavulaanhappega seotud ikteruse/maksakahjustuse teke (vt lõik 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi alustamist amoksitsilliini/klavulaanhappega tuleb hoolikalt välja selgitada, kas varem on olnud ülitundlikkusreaktsioone penitsilliinide, tsefalosporiinide või teiste beetalaktaamide suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Penitsilliinravi saavatel patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (sh anafülaktoidsed reaktsioonid ja rasked nahareaktsioonid). Need reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega isikutel, kellel on olnud ülitundlikkust penitsilliinide suhtes ning atoopikutel. Allergilise reaktsiooni tekkides tuleb amoksitsilliin/klavulaanhappega ravi ära lõpetada ning alustada sobivat alternatiivset ravi.

Kui on kinnitatud, et infektsiooni tekitaja(d) on amoksitsilliinile tundlik(ud), tuleks kaaluda üleminekut amoksitsilliini/klavulaanhappe kasutamisel ainult amoksitsilliinile, järgides kohalikke ravijuhiseid.

Käesolev Amoksiklav'i preparaat ei sobi juhul, kui on suur võimalus, et arvatav haigustekitaja on vähenenud tundlikkusega või resistentne beetalaktaamide suhtes, mis ei ole seotud klavulaanhappe suhtes tundlike beetalaktamaasidega. Seda ravimit ei tohi kasutada penitsilliinile resistentse *S. pneumoniae* ravis.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või suurte annuste manustamise korral võivad tekkida krambid (vt lõik 4.8).

Amoksitsilliini/klavulaanhapet tuleks vältida, kui kahtlustatakse infektsioosset mononukleoosi, sest selle haiguse puhul on amoksitsilliini kasutamist seostatud leetritaolise lööbega.

Samaaegne allopurinooli kasutamine amoksitsilliinravi ajal võib suurendada võimalust allergiliste nahareaktsioonide tekkeks.

Pikaajaline kasutamine võib põhjustada mittetundlike mikroorganismide vohamist.

Ravi alguses palavikuga kulgev mädavillilise generaliseerunud erüteemi teke võib viidata ägedale generaliseerunud eksantematoosile pustuloosile (vt lõik 4.8). Sellisel juhul tuleb amoksitsilliin/klavulaanhape ära jätta ning amoksitsilliini igasugune edasine kasutamine on vastunäidustatud.

Amoksitsilliin/klavulaanhapet tuleb maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.8).

Peamiselt meestel ja eakatel on teatatud maksa kõrvaltoimetest ning see on tõenäoliselt seotud pikaajalise raviga. Neid juhte on väga harva teatatud ka lastel. Igas populatsioonis tekivad nähud ja sümptomid tavaliselt ravi ajal või vahetult pärast ravi, kuid osadel juhtudel ei pruugi need ilmned enne, kui ravist on möödunud mõned nädalad. Need muutused on tavaliselt pöörduvad. Maksa kõrvaltoimed võivad olla rasked ning äärmiselt harva on teatatud surmajuhtudest. Need on enamasti tekkinud patsientidel, kellel on raske põhihaigus või kes võtavad samaaegselt ravimeid, millel on tõenäoline kahjulik toime maksafunktsioonile (vt lõik 4.8).

Antibiootikumidega seotud koliiti on teatatud peaaegu kõikide antibiootikumide puhul (sh amoksitsilliin) ning selle raskusaste võib olla kergest kuni eluohtlikuni (vt lõik 4.8). Seetõttu on oluline seda diagnoosi arvesse võtta, kui patsiendil tekib kõhulahtisus antibiootikumravi ajal või järel. Kui peaks tekkima antibiootikumiga seotud koliit, tuleb amoksitsilliin/klavulaanhape kohe ära jätta,

pidada nõu arstiga ning alustada sobivat ravi. Sel juhul on peristaltikat pärssivad ravimid vastunäidustatud.

Pikaajalise ravi korral on soovitatav perioodiliselt hinnata organsüsteemide funktsioone, sh neeru- ja maksafunktsiooni ning vereloomet.

Amoksitsilliini/klavulaanhapet saavatel patsientidel on harva teatatud protrombiiniaja pikenemisest. Kui samaaegselt määratakse antikoagulante, on vajalik asjakohane jälgimine. Soovitud antikoagulatiivse toime säilitamiseks võib olla vajalik suukaudsete antikoagulantide annuseid muuta (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Neerukahjustusega patsientidel tuleks annust kohandada vastavalt kahjustuse raskusastmele (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kellel diurees on langenud, on väga harva täheldatud kristalluuriat, seda eelkõige parenteraalse ravi korral. Amoksitsilliini suurte annuste manustamisel on soovitatav juua piisavalt vedelikku, et diurees oleks hea ning väheneks seeläbi võimalus amoksitsilliiniga seotud kristalluuria tekkeks. Põiekateetri puhul tuleks selle läbitavust regulaarselt kontrollida (vt lõik 4.9).

Amoksitsilliinravi ajal tuleks uriinis glükoosisisalduse määramisel kasutada alati ensümaatilist glükoos-oksüdaasi meetodit, sest mitteensümaatilised meetodid võivad anda valepositiivseid tulemusi.

Amoksiklav'i koostises olev klavulaanhape võib põhjustada IgG ja albumiini mittespetsiifilist seondumist vere punaliblede membraanidega, andes valepositiivse Coombsi testi.

Amoksitsilliini/klavulaanhapet saanud patsientidel on teatatud positiivsetest analüüsitulemustest, kui on kasutatud Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testi ning patsientidel on eelnevalt kindlaks tehtud, et *Aspergillus* infektsiooni ei ole. Teatatud on ristreaktsioonidest mitte-*Aspergillus* polüsahhariidide ning polüfuranooside vahel Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testis. Seetõttu tuleb amoksitsilliini/klavulaanhapet saanud patsientidel ilmnenud positiivset testitulemust tõlgendada ettevaatusega ning kinnitada mõne muu diagnostilise meetodiga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudsed antikoagulandid

Suukaudseid antikoagulante ja penitsilliinantibiootikume on praktikas laialt kasutatud ning koostoimetest ei ole teatatud. Kirjandusest on siiski teada rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) tõusu juhte, kui patsiendid jätkasid atsenokumarooli või varfariini võtmist ning said lisaks ravikuuri amoksitsilliiniga. Kui neid ravimeid on vaja koos kasutada, tuleb hoolikalt jälgida protrombiini aega või INRi kui amoksitsilliini lisatakse või ära jäetakse. Peale selle võib olla vajalik suukaudsete antikoagulantide annuseid muuta (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Metotreksaat

Penitsilliinid võivad vähendada metotreksaadi eritumist, suurendades toksilisust.

Probenetsiid

Samaaegne probenetsiidi kasutamine ei ole soovitatav. Probenetsiid vähendab amoksitsilliini sekretsiooni neerutorukestes. Võtmisel koos probenetsiidiga võib amoksitsilliini (mitte aga klavulaanhappe) sisaldus veres suurened ja püsida kauem.

Mükofenolaatmofetiil

Mükofenolaatmofetiili saavatel patsientidel on teatatud aktiivse metaboliidi mükofenoolhappe (MPA) annustamiseelse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra pärast ravi alustamist suukaudse amoksitsilliini/klavulaanhappega. Annustamiseelse sisalduse muutus ei pruugi täpselt näidata MPA üldise ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole siiriku funktsioonihäire kliiniliste ilmingute puudumisel mükofenolaatmofetiili annuse muutmine tavaliselt vajalik. Kombinatsioonravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on aga vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsetes ei ole ilmnenud otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Amoksitsilliini/klavulaanhappe raseduseaegse kasutamise kohta saadaolevad piiratud andmed inimestel ei viita kaasasündinud väärarengute riski tõusule. Siiski näitas üks uuring naistel, kellel lootekest rebenes enneaegselt, et profülaktilist ravi amoksitsilliini/klavulaanhappega võib seostada nekrotiseeriva enterokoliidi tekkeohu suurenemisega vastsündinutel. Raseduse ajal ei ole soovitatav ravimit võtta, kui see ei ole arsti hinnangul hädavajalik.

Imetamine

Mõlemad toimeained erituvad rinnapiima (pole teada klavulaanhappe mõju rinnaga toidetavale imikule). Rinnapiimatoidul olevatel imikutel võib tekkida kõhulahtisus ja limaskestade seeninfektsioon, mistõttu tuleb imetamine katkestada. Arvestada tuleb võimaliku sensibiliseerumisega. Amoksitsilliini/klavulaanhapet tohib rinnaga toitmise ajal kasutada ainult pärast seda, kui arst on hinnanud kasu ja riskide suhet.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimeid autojuhtimise ja masinate kasutamise võimele ei ole uuritud. Tekkida võivad aga kõrvaltoimed (nt allergilised reaktsioonid, pearinglus, krambid), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on olnud kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Järgnevalt on loetletud kliinilistes uuringutes ning turuletulekujärgelt kogutud kõrvaltoimed, mis on klassifitseeritud MedDRA organsüsteemi klasside järgi.

Kõrvaltoimete esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgimist terminoloogiat:

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)

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Mukokutaanne kandidoos	Sage
Mittetundlike mikroorganismide vohamine	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Pöörduv leukopeenia (sh neutropeenia)	Harv
Trombotsütopeenia	Harv
Pöörduv agranulotsütoos	Teadmata
Hemolüütiline aneemia	Teadmata
Veritsusaja ja protrombiiniaja pikenemine ¹	Teadmata
Immuunsüsteemi häired¹⁰	
Angioneurootiline ödeem	Teadmata
Anafülaksia	Teadmata
Seerumtõve sarnane sündroom	Teadmata
Ülitundlikkusest põhjustatud vaskuliit	Teadmata
Närvisüsteemi häired	
Pearinglus	Aeg-ajalt
Peavalu	Aeg-ajalt
Pöörduv hüperaktiivsus	Teadmata

Krambid ²	Teadmata
Aseptiline meningiit	Teadmata
Seedetrakti häired	
Kõhulahtisus	Väga sage
Iiveldus ³	Sage
Oksendamine	Sage
Seedehäired	Aeg-ajalt
Antibiootikumiga seotud koliit ⁴	Teadmata
Karuskeel	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	
ASAT ja/või ALAT tõus ⁵	Aeg-ajalt
Hepatiit ⁶	Teadmata
Kolestaatiline ikterus ⁶	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused⁷	
Nahalööve	Aeg-ajalt
<i>Pruritus</i>	Aeg-ajalt
Urtikaaria	Aeg-ajalt
<i>Erythema multiforme</i>	Harv
Stevensi-Johnsoni sündroom	Teadmata
Toksiline epidermaalne nekroolüüs	Teadmata
Villiline eksfoliatiivne dermatiit	Teadmata
Äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos ⁹	Teadmata
Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	
Interstitsiaalne nefriit	Teadmata
Kristalluuria ⁸	Teadmata
¹ Vt lõik 4.4 ² Vt lõik 4.4 ³ Iiveldust seostatakse enim suukaudsete suurte annustega. Seedetrakti reaktsioonide tekkides saab neid vähendada, kui amoksitsilliin/klavulaanhapet võtta toidukorra alguses. ⁴ Sealhulgas pseudomembranoosne koliit ja hemorraagiline koliit (vt lõik 4.4). ⁵ Beetalaktaamantibiootikume saanud patsientidel on täheldatud ASAT ja/või ALAT ensüümi(de) mõõdukat tõusu, kuid nende leidude olulisus ei ole teada. ⁶ Neid kõrvaltoimeid on täheldatud teiste penitsilliinide ja tsefalosporiinidega (vt lõik 4.4). ⁷ Allergilise dermatiidi tekkides tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4). ⁸ Vt lõik 4.9 ⁹ Vt lõik 4.4 ¹⁰ Vt lõigud 4.3 ja 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

Üleannustamise nähud ja sümptomid

Tekkida võivad seedetrakti sümptomid ning vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häired. Täheldatud on amoksitsilliiniga seotud kristalluuriat, mis osadel juhtudel on põhjustanud neerupuudulikkust (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või suurte annuste manustamisel võivad tekkida krambid.

On teateid, et amoksitsilliin võib sadeneda põiekateetri seintele, seda eelkõige suurte annuste intravenoosel manustamisel. Seetõttu tuleb põiekateetri läbitavust regulaarselt kontrollida (vt lõik 4.4).

Mürgistuse ravi

Seedetrakti sümptomeid ravitakse sümptomaatiliselt, pöörates tähelepanu vee/elektrolüütide tasakaalule.

Amoksitsilliini/klavulaanhapet võib vereringest eemaldada hemodialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: penitsilliinide kombinatsioonid, k.a beetalaktamaasi inhibiitorid, ATC-kood: J01CR02

Toimemehhanism

Amoksitsilliin on poolsünteetiline penitsilliin (beetalaktaamantibiootikum), mis pärsib ühte või enamat ensüümi (sageli nimetatud kui penitsilliini siduvad valgud, PBPD) bakteriaalse peptidoglükaani biosünteesi rajal, mis on bakteri rakuseina lahutamatu ehituslik osa. Peptidoglükaani sünteesi pärssimine nõrgendab rakuseina, millele tavaliselt järgneb raku lüüs ja surm.

Amoksitsilliin on tundlik beetalaktamaaside suhtes, mida toodavad resistentsed bakterid ning seetõttu ei toimi ainult amoksitsilliin neid ensüüme tootvatesse haigustekitajatesse.

Klavulaanhape on penitsilliinile ehituslikult sarnane beetalaktaam. See inaktiveerib osad beetalaktamaasi ensüümid, hoides seeläbi ära amoksitsilliini inaktiveerimise. Klavulaanhape üksi ei anna kliiniliselt kasulikku antibakteriaalset toimet.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Peamine amoksitsilliini tõhususe hindaja on minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist suurem aeg (T>MIK).

Resistentsuse mehhanismid

Amoksitsilliini/klavulaanhappe kaks peamist resistentsuse mehhanismi on:

- inaktivatsioon nende bakteriaalsete beetalaktamaaside poolt, mida klavulaanhape ei inhibeeri, sealhulgas klassid B, C ja D;
- penitsilliini siduvate valkude muutumine, mis vähendab antibiootikumi afiinsust sihtmärgi suhtes.

Bakterite või väljavoolupumba (*efflux pump*) mehhanismide mitteläbitavus võib põhjustada või soodustada bakterite resistentsust, seda eelkõige gramnegatiivsete bakterite puhul.

Tundlikkuslaved

Amoksitsilliini/klavulaanhappe MIK tundlikkuslaved on pärit EUCASTi (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) testidest.

Mikroorganism	Tundlikkuslaved (mikrogrammi/ml)		
	Mõõdukalt tundlikud		Resistentsed
<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
Enterobakterid ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegatiivsed anaeroobid ¹	≤ 4	8	> 8
Grampositiivsed anaeroobid ¹	≤ 4	8	> 8
Liigiga mitteseotud tundlikkuslaved ¹	≤ 2	4...8	> 8

¹ Amoksitsilliini kontsentratsioonide kohta teatatud väärtused. Tundlikkusetesti eesmärgil on klavulaanhappe kontsentratsioon fikseeritult 2 mg/l.

² Teatatud väärtused on oksatsilliini kontsentratsioonid.

³ Tabelis toodud tundlikkuslaved tuginevad ampitsilliinile.

⁴ Resistentsuse lävi R>8 mg/l tagab, et kõik resistentsuse mehhanismidega isolaadid on loetud resistentseteks.

⁵ Tabelis toodud tundlikkuslaved tuginevad bensüülpenitsilliinile.

Resistentsuse olemasolu konkreetse liigi osas võib varieeruda, sõltuvalt geograafilisest asukohast ja ajast. Juhinduda tuleks kohalikest resistentsust käsitlevatest andmetest, seda eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajadusel tuleb konsulteerida ekspertidega, kui kohalik resistentsuse olukord on selline, et ravimi mõju on vähemalt teatud infektsioonitüüpide puhul küsitav.

Enamasti tundlikud liigid
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliinile tundlikud) £ Koagulaasnegatiivsed stafülokokid (metitsilliinile tundlikud) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> ja teised beetahemolüütilised streptokokid <i>Streptococcus viridans</i> rühm
<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>
<u>Anaeroobsed mikroorganismid</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Liigid, mille puhul võib tekkida omandatud resistentsus
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$
<u>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>

Algselt resistentsed organismid

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Teised mikroorganismid

Chlamyphila pneumoniae
Chlamyphila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Loomulik vahepealne tundlikkus, omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel.

£ Kõik metitsilliinile resistentsed stafülokokid on resistentsed amoksitsilliini/klavulaanhappe suhtes.

¹ *Streptococcus pneumoniae*, mis on resistentne penitsilliinile, ei tohi ravida amoksitsilliini/klavulaanhappe preparaadiga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

² Osades EL riikides on teatatud langenud tundlikkusega tüvesid sagedusega üle 10%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Amoksitsilliin ja klavulaanhape lahustuvad füsioloogilise pH-ga vesilahuses täielikult. Mõlemad komponendid imenduvad kiiresti ja hästi, kui neid manustatakse suu kaudu.

Amoksitsilliini/klavulaanhappe imendumine on parim, kui ravimit võtta toidukorra alguses. Pärast suukaudset manustamist on amoksitsilliini ja klavulaanhappe biosaadavaus ligikaudu 70%. Mõlema komponendi plasmaprofiilid on sarnased ning maksimaalne plasmakontsentratsioon (T_{max}) on mõlemal juhul ligikaudu üks tund.

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

Keskmised (\pm SD) farmakokineetika näitajad					
Manustatud toimeaine(d)	Annus	C_{max}	T_{max} *	AUC (0-24h)	T 1/2
	(mg)	(mikrogrammi/ml)	(h)	(mikrogrammi.h/ml)	(h)
Amoksitsilliin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 $\pm 2,78$	1,5 (1,0...2,5)	53,52 $\pm 12,31$	1,19 $\pm 0,21$
Klavulaanhape					
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 – amoksitsilliin, CA – klavulaanhape * Keskmise (vahemik)					

Amoksitsilliini/klavulaanhappe puhul saavutatud amoksitsilliini ja klavulaanhappe sisaldused seerumis on sarnased kui neid ravimeid manustada samaväärsetes suukaudsetes annustes eraldi.

Jaotumine

Ligikaudu 25% kogu klavulaanhapest ja 18% kogu amoksitsilliinist seondub plasmavalkudega. Jaotusruumala on amoksitsilliinil 0,3-0,4 l/kg ja klavulaanhappel 0,2 l/kg.

Pärast intravenooset manustamist on nii amoksitsilliini kui ka klavulaanhapet leitud sapipõies, kõhu kudedes, nahas, rasvkoos, lihaskudedes, sünoviaal- ja peritoneaalvedelikes, sapis ja mädas. Liikvorisse ei jõua piisav kogus amoksitsilliini.

Loomkatsetes ei ole kummagi komponendi suhtes viiteid olulisele ravimist pärit ainete koeretentsioonile. Sarnaselt enamikele penitsilliinidele on amoksitsilliin tuvastatav rinnapiimast. Ka klavulaanhappe jääke on tuvastatud rinnapiimast (vt lõik 4.6).

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

Biotransformatsioon

Amoksitsilliin eritub osaliselt uriini inaktiivse penitsillaanhappena kogustes, mis moodustavad algannusest kuni 10...25%. Klavulaanhape metaboliseeritakse inimorganismis ulatuslikult ning väljutatakse uriini ja väljaheidetega ning väljahingatava õhuga süsinidioksiidina.

Eritumine

Amoksitsilliini väljutatakse peamiselt neerude kaudu, klavulaanhape eritub nii mitterenaalselt kui ka renaalselt.

Amoksitsilliini/klavulaanhappe keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel isikutel on ligikaudu üks tund ning keskmine kogukliirens ligikaudu 25 l/h. Ligikaudu 60...70% amoksitsilliinist ja 40...65% klavulaanhapest väljutatakse muutumatul kujul uriiniga esimese 6 tunni jooksul pärast 250 mg/125 mg või 500 mg/125 mg amoksitsilliini/klavulaanhappe tablettide ühekordset manustamist. Erinevates uuringutes on leitud, et uriiniga väljub 24 tunni jooksul 50...85% amoksitsilliini ning 27...60% klavulaanhapet. Klavulaanhappe puhul eritub suurim kogus ravimist esimese 2 tunni jooksul pärast ravimi manustamist.

Probenetsiidi samaaegsel manustamisel amoksitsilliini eritumine viivitub, kuid klavulaanhappe eritumine neerude kaudu ei muutu (vt lõik 4.5).

Vanus

Amoksitsilliini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 3 kuu kuni 2 aasta vanustel ja suurematel lastel ning täiskasvanutel sarnane. Väga väikestel lastel (sh enneaegsed vastsündinud) ei tohi esimesel elunädalal manustamise intervall olla suurem kui kaks korda ööpäevas, sest renaalne eritumistee ei ole veel küps. Et eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega neerufunktsioon langenud, tuleb annuseid valida hoolikalt ning võib olla kasulik neerufunktsiooni jälgida.

Sugu

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

Neerukahjustus

Amoksitsilliini/klavulaanhappe kogukliirens seerumis langeb proportsionaalselt neerufunktsiooni langusega. Ravimi kliirensi langus on rohkem väljendunud amoksitsilliini suhtes, sest suurem osa amoksitsilliinist väljutatakse neerude kaudu. Seetõttu tuleks neerupuudulikkuse korral vältida amoksitsilliini põhjendamatu kuhjumist, hoides klavulaanhappe taseme piisava (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksapuudulikkuse korral tuleks ravimit kasutada ettevaatusega ning regulaarselt kontrollida maksafunktsiooni näitajaid

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Amokitsilliini/klavulaanhappega tehtud kroonilise toksilisuse uuringud koertel näitasid maoärritust, oksendamist ning keele värvuse muutust.

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole amokitsilliini/klavulaanhappe ega selle komponentidega tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Kolloidne ränidioksiid, veevaba

Krospovidoon

Kroskarmelloosnaatrium

Magneesiumstearaat

Mikrokristalliline tselluloos

Tableti kate

Hüdroksüpropüülselluloos

Etüülselluloos

Polüisorbaat 80

Trietüülsitraat

Talk

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/Al-fooliumblister, mis on pakendatud karpi. Karbis on 10 õhukese polümeerikattega tabletti (2 x 5).

Al/Al-fooliumblister, mis on pakendatud karpi. Karbis on 14 õhukese polümeerikattega tabletti (2 x 7).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.

Verovškova 57

1000 Ljubljana

Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

345301

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2018