

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amoxicillin/Clavulanic acid SUN, 875 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1004,3 mg amoksitsilliintrihiidraati, mis vastab 875 mg amoksitsilliinile ja 148,9 mg kaaliumklavulanaati, mis vastab 125 mg klavulaanhappele.

INN. *Amoxicillinum, acidum clavulanicum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Amoxicillin/Clavulanic acid SUN on valged kuni valkjad kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „RX509“ ja teisel küljel on poolitusjoon.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

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

Annused on esitatud amoksitsilliini/klavulaanhappe sisalduse alusel, välja arvatud juhul, kui annuse määramisel on lähtutud ravimi üksikkomponendist.

Amoxicillin/Clavulanic acid SUN annuse määramisel vastava infektsiooni raviks tuleb arvestada järgmiste teguritega:

- eeldatavad patogeenid ja nende tõenäoline tundlikkus antibiootikumide suhtes (vt lõik 4.4);
- infektsiooni asukoht ja raskusaste;

- patsiendi vanus, kehakaal ja neerufunktsioon (vt allpool).
 Vajadusel tuleb kaaluda amoksitsilliini/klavulaanhappe teiste ravimvormide kasutamist (nt suuremat amoksitsilliini annust sisaldavad ja/või teistsuguse amoksitsilliini/klavulaanhappe vahekorraga ravimvormid) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Käesoleva ravimvormi kasutamisel vastavalt allpool esitatud soovitudele on Amoxicillin/Clavulanic acid SUN ööpäevased koguanused täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga ≥ 40 kg kaks korda ööpäevas manustades 1750 mg amoksitsilliini/250 mg klavulaanhapet ja kolm korda ööpäevas manustades 2625 mg amoksitsilliini/375 mg klavulaanhapet. Lastel kehakaaluga < 40 kg on Amoxicillin/Clavulanic acid SUN maksimaalsed ööpäevased koguanused 1000...2800 mg amoksitsilliini / 143...400 mg klavulaanhapet, kui käesolevat Amoxicillin/Clavulanic acid SUN ravimvormi manustatakse vastavalt allpool antud soovitudele. Kui leitakse, et on vajalik kasutada suuremaid amoksitsilliini ööpäevaseid annuseid, on soovitatav valida teine amoksitsilliini/klavulaanhappe preparaat, et hoida ära klavulaanhappe mittevajalikult suurte ööpäevaste annuste manustamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ravi kestuse määramisel tuleb lähtuda patsiendi ravivastusest. Mõned infektsioonid (nt osteomüeliit) vajavad pikemaajalist ravi. Ravi kestus ei tohi ületada 14 päeva, ilma et patsiendi seisundit oleks uuesti hinnatud (pikaajalise ravi kohta vt lõik 4.4).

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg

Soovitavad annused:

- standardannus (kõikide näidustuste korral): 875 mg/125 mg kaks korda ööpäevas;
- suurendatud annus (eeskätt selliste infektsioonide korral, nagu keskkõrvapõletik, sinusiit, alumiste hingamisteede infektsioonid ja kuseteede infektsioonid): 875 mg/125 mg kolm korda ööpäevas.

Lapsed kehakaaluga < 40 kg

Laste raviks võib kasutada amoksitsilliin + klavulaanhappe tablette, suspensioone või lastele mõeldud pulbreid.

Soovitavad annused:

- 25 mg/3,6 mg/kg ööpäevas kuni 45 mg/6,4 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks;
- mõningate infektsioonide (nt keskkõrvapõletik, sinusiit ja alumiste hingamisteede infektsioonid) korral võib kaaluda annuseid kuni 70 mg/10 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.

Kuna tablette ei saa osadeks jagada, ei tohi alla 25 kg kaaluvaid lapsi Amoxicillin/Clavulanic acid SUN tablettidega ravida.

Järgnev tabel näitab saadud annust (mg/kg kehakaalu kohta) lastel kehakaaluga 25 kuni 40 kg pärast 857/125 mg tableti ühekordset manustamist.

Kehakaal [kg]	40	35	30	25	Soovitav ühekordne annus [mg/kg kehakaalu kohta] (vt ülal)
Amoksitsilliin [mg/kg kehakaalu kohta] ühekordse annuse kohta (1 õhukese polümeerikattega tablett)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5...22,5 (kuni 35)
Klavulaanhape [mg/kg kehakaalu kohta] ühekordse annuse kohta (1 õhukese polümeerikattega tablett)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8...3,2 (kuni 5)

Lapsi, kelle kehakaal on alla 25 kg, tuleks eelistatult ravida amoksitsilliini/klavulaanhappe suspensiooni või pulbriga.

Puuduvad kliinilised andmed Amoxicillin/Clavulanic acid SUN 875 mg/125 mg 7:1 ravimvormide 45 mg/6,4 mg/kg ööpäevas ületavate annuste kasutamise kohta alla 2 aasta vanustel lastel.

Puuduvad kliinilised andmed amoksitsilliini + klavulaanhappe 7:1 ravimvormide kasutamise kohta alla 2 kuu vanustel lastel. Seetõttu ei saa selle populatsiooni kohta annustamissoovitusi anda.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada.

Neerukahjustus

Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on üle 30 ml/min, ei ole annust vaja kohandada.

Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, ei soovitata kasutada Amoxicillin/Clavulanic acid SUN ravimvormi, milles amoksitsilliini/klavulaanhappe vahekord on 7:1, sest puuduvad soovitusel kohandamiseks.

Maksakahjustus

Annustada ettevaatusega ning jälgida regulaarselt maksafunktsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Manustamisviis

Amoxicillin/Clavulanic acid SUN on mõeldud suukaudseks manustamiseks.

Ravimit manustatakse söögikorra algul, et vähendada võimalikke seedetrakti talumatuse nähte ja optimeerida amoksitsilliini/klavulaanhappe imendumist.

Ravi võib alustada parenteraalselt, vastavalt intravenoosse ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõttele, ning jätkata suukaudse ravimvormiga.

4.3 Vastunäidustused

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

Anamneesis raske kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (nt anafülaksia) mõne muu beetalaktaami (nt tsefalosporiin, karbapeneem või monobaktaam) suhtes.

Anamneesis amoksitsilliin/klavulaanhappest tingitud ikterus/maksakahjustus (vt lõik 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi alustamist amoksitsilliini/klavulaanhappega tuleb patsienti hoolikalt küsitleda varasemate ülitundlikkusreaktsioonide kohta penitsilliinide, tsefalosporiinide või teiste beetalaktaamide suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Penitsilliini ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (sh anafülaktoidsed ja rasked nahareaktsioonid). Need reaktsioonid esinevad tõenäolisemalt isikutel, kellel on varem esinenud ülitundlikkust penitsilliinide suhtes ning atoopilistel isikutel. Allergilise reaktsiooni tekkimisel peab ravi amoksitsilliini/klavulaanhappega katkestama ning alustama sobivat alternatiivset ravi.

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

Käesolev Amoxicillin/Clavulanic acid SUN preparaat ei sobi juhul, kui eksisteerib kõrge risk, et arvataval haigustekitajal on beetalaktaamide suhtes resistentsus, mis ei ole põhjustatud klavulaanhappe inhibeerimise suhtes tundlike beetalaktamaaside poolt. Seda ravimit ei tohi kasutada penitsilliini suhtes 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 infektsiooset mononukleoosi, sest selle haiguse puhul on amoksitsilliini kasutamist seostatud leetritaolise lööbe tekkega.

Samaaegne allopurinooli kasutamine ravi ajal amoksitsilliiniga võib suurendada võimalust allergiliste nahareaktsioonide tekkeks.

Pikaajaline kasutamine võib põhjustada mittetundlike mikroorganismide vohamist.

Ravi alguses koos palavikuga tekkiv mädavilliline generaliseerunud erüteem võib viidata ägedale generaliseerunud eksantematoossele pustuloosile (AGEP, *acute generalised exanthemous pustulosis*) (vt lõik 4.8). Sellisel juhul tuleb ravi Amoxicillin/Clavulanic acid SUN'iga katkestada ning igasugune edasine amoksitsilliini kasutamine on vastunäidustatud.

Amoksitsilliini/klavulaanhapet tuleks 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. Neist juhtudest on väga harva teatatud ka lastel. Kõigis populatsioonides 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 ravimeid, millel on teadaolev kahjulik toime maksafunktsioonile (vt lõik 4.8).

Antibiootikumidega seotud koliidist on teatatud peaaegu kõikide antibakteriaalsete ravimite puhul (sh amoksitsilliini kasutamisel) 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 pärast seda. Kui peaks tekkima antibiootikumidega seotud koliit, tuleb ravi Amoxicillin/Clavulanic acid SUN'iga otsekohe katkestada, pidada nõu arstiga ning alustada sobivat ravi. Peristaltikat pärssivad ravimid on sellisel juhul vastunäidustatud.

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

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

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

Patsientidel, kellel uriini teke on vähenenud, on väga harva täheldatud kristalluuriat, seda eelkõige parenteraalse ravi korral. Amoksitsilliini suurte annuste manustamisel on soovitatav juua piisavalt vedelikku, et tagada piisav uriini teke ning seeläbi vähendada võimalust amoksitsilliiniga seotud kristalluuria tekkeks. Põiekateetri puhul tuleks selle läbitavust regulaarselt kontrollida (vt lõik 4.9).

Ravi ajal amoksitsilliiniga tuleb uriini glükoosisisalduse määramisel kasutada alati ensümaatilist glükoosi oksüdaasi meetodit, sest mitteensümaatilised meetodid võivad anda valepositiivseid tulemusi.

Amoxicillin/Clavulanic acid SUN'i koostises olev klavulaanhape võib põhjustada IgG ja albumiini mittespetsiifilist seondumist vere punaliblede membraanidega, andes Coombsi testil valepositiivseid tulemusi.

Positiivsetest analüüsitulemustest on teatatud Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testi kasutamisel amoksitsilliini/klavulaanhapet saavatel patsientidel, kes järgnevalt leiti olevat *Aspergillus* infektsiooni vabad. Teatatud on ristreaktsioonidest mitte-*Aspergillus* polüsahhariidide ning polüfuranoside vahel Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testis. Seetõttu tuleb amoksitsilliini/klavulaanhapet saavatel 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. Kirjandusandmetel on siiski teatud juhtudel esinenud rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR, *international normalised ratio*) tõusu, kui patsiendid jätkasid atsenokumarooli või varfariini võtmist ning said lisaks ravikuuri amoksitsilliiniga. Kui neid ravimeid on vaja koos kasutada, tuleb amoksitsilliini lisamisel või ärajätmisel hoolikalt jälgida protrombiiniaega või INR-i. Peale selle võib olla vajalik muuta suukaudsete antikoagulantide annuseid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Metotreksaat

Penitsilliinid võivad vähendada metotreksaadi eritumist, mis suurendab ravimi toksilisust.

Probenetsiid

Samaaegne probenetsiidi kasutamine ei ole soovitatav. Probenetsiid vähendab amoksitsilliini tubulaarset sekretsiooni. Kasutamisel koos probenetsiidiga võib amoksitsilliini sisaldus veres suurenedada ning püsida kauem, mis ei kehti klavulaanhappe kohta.

Mükofenolaatmofetiil

Mükofenolaatmofetiili saavatel patsientidel on täheldatud aktiivse metaboliidi mükofenoolhappe (MPA, *mycophenolic acid*) 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 muutmise 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

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

Imetamine

Mõlemad toimeained erituvad rinnapiima (ei ole teada klavulaanhappe mõju rinnaga toidetaksele imikule). Seetõttu võib rinnapiimatoidul olevatel imikutel tekkida kõhulahtisus ja limaskestade seeninfektsioon, mistõttu tuleb imetamine katkestada. Amoksitsilliini/klavulaanhapet tohib rinnaga toitmise ajal kasutada ainult pärast seda, kui arst on hinnanud kasu/riski suhet.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise 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 sagedamini teatatud kõrvaltoimed on kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine.

Järgnevalt on loetletud kliinilistes uuringutes ja Amoxicillin/Clavulanic acid SUN'i turuletulekujärgse järelevalve jooksul 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)

<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>	
Mukokutaanne kandidiaas	Sage
Mittetundlike organismide vohamine	Teadmata
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>	
Pöörduv leukopeenia (sh neutropeenia)	Harv
Trombotsütopeenia	Harv
Pöörduv agranulotsütoos	Teadmata
Hemolüütiline aneemia	Teadmata
Veritsusaja ja protrombiiniaja pikenemine ¹	Teadmata
<u>Immuunsüsteemi häired¹⁰</u>	
Angioneurootiline ödeem	Teadmata
Anafülaksia	Teadmata
Seerumtõve sarnane sündroom	Teadmata
Ülitundlikkusest põhjustatud vaskuliit	Teadmata
<u>Närvisüsteemi häired</u>	
Pearinglus	Aeg-ajalt
Peavalu	Aeg-ajalt
Pöörduv hüperaktiivsus	Teadmata
Krambid ²	Teadmata
Aseptiline meningiit	Teadmata
<u>Seedetrakti häired</u>	
Kõhulahtisus	Väga sage
Iiveldus ³	Sage
Oksendamine	Sage
Seedehäire	Aeg-ajalt
Antibiootikumidega seotud koliit ⁴	Teadmata
Karuskeel	Teadmata
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>	
ASAT ja/või ALAT aktiivsuse tõus ⁵	Aeg-ajalt
Hepatiit ⁶	Teadmata
Kolestaatiline ikterus ⁶	Teadmata
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused⁷</u>	
Nahalööve	Aeg-ajalt
Kihelus	Aeg-ajalt
Urtikaaria	Aeg-ajalt
Multiformne erüteem	Harv
Stevensi-Johnsoni sündroom	Teadmata
Toksiline epidermaalne nekrolüüs	Teadmata
Villiline eksfoliativne dermatiit	Teadmata

Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP) ⁹	Teadmata
Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)	Teadmata
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>	
Interstitsiaalne nefriit	Teadmata
Kristalluuria ⁸	Teadmata
¹ Vt lõik 4.4. ² Vt lõik 4.4. ³ Iiveldust seostatakse sagedamini suurte suukaudsete annustega. Seedetrakti reaktsioonide tekkides saab neid vähendada, kui Amoxicillin/Clavulanic acid SUN'i võtta toidukorra alguses. ⁴ Sh pseudomembranoosne koliit ja hemorraagiline koliit (vt lõik 4.4). ⁵ Beetalaktaamantibiootikumide saanud patsientidel on täheldatud ASAT ja/või ALAT aktiivsuse mõõdukat tõusu, kuid nende leidude tähtsus on teadmata. ⁶ Neid kõrvaltoimeid on täheldatud teiste penitsilliinide ja tsefalosporiinidega (vt lõik 4.4). ⁷ Mis tahes allergilise dermatiidi tekkides tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4). ⁸ Vt lõik 4.9. ⁹ Vt lõik 4.3. 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

Üleannustamise nähud ja sümptomid

Tekkida võivad seedetrakti sümptomid ning vedeliku ja elektrolüütide tasakaaluhäired. 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 põiekateetrisse, seda eelkõige suurte annuste intravenoossel manustamisel. Seetõttu tuleb põiekateetri läbitavust regulaarselt kontrollida (vt lõik 4.4).

Mürgistuse ravi

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

Amoksitsilliini/klavulaanhapet saab 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 (neid nimetatakse tihti penitsilliini siduvateks valkudeks, PBP-d, inglise k. *penicillin-binding proteins*) bakteriaalse peptidoglükaani biosünteesi rajal, mis on bakteri rakuseina lahutamatu ehituslik osa. Peptidoglükaani sünteesi pärssimine nõrgendab rakuseina, millele tavaliselt järgneb raku lagunemine ja surm.

Amoksisilliin on tundlik resistentsete bakterite poolt toodetavate beetalaktamaaside lagundava toime suhtes ning seetõttu amoksisilliin üksi ei toimi neid ensüüme tootvatesse haigustekitajatesse.

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

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Peamine amoksisilliini tõhususe hindaja on minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist suurem aeg ($T > MIC$).

Resistentsuse mehhanismid

Kaks peamist resistentsuse mehhanismi amoksisilliini/klavulaanhappe suhtes on:

- inaktiveerimine nende bakteriaalsete beetalaktamaaside poolt, mida klavulaanhape ei inhibeerii, 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, eeskätt gramnegatiivsete bakterite puhul.

Tundlikkuslaved

Amoksisilliini/klavulaanhappe MIC tundlikkuslaved on pärit Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomitee (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) testidest.

Mikroorganism	Tundlikkuslaved (mikrogrammi/ml)		
	Tundlikud	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 Teatatud väärtused on amoksisilliini kontsentratsioonide kohta. Tundlikkusetesti eesmärgil on klavulaanhappe kontsentratsioon fikseeritud 2 mg/l.

² Teatatud väärtused on oksatsilliini kontsentratsioonid.

³ Tabelis toodud tundlikkuslaved põhinevad ampitsilliini tundlikkuslavedel.

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

⁵ Tabelis toodud tundlikkuslaved põhinevad bensüülpenitsilliini tundlikkuslavedel.

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 levimus on selline, et ravimi mõju on vähemalt teatud infektsioonitüüpide puhul küsitav.

Enamasti tundlikud liigid

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (metitsilliinile tundlikud)^f

Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes ja teised beetahemolüütilised streptokokid
Streptococcus viridans rühm

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Anaeroobsed mikroorganismid

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Liigid, mille puhul võib tekkida omandatud resistentsus

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

Teised mikroorganismid

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumonia

[§] Loomulik vahepealne tundlikkus omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel.

[‡] Kõik metitsilliinile resistentsed stafülokokid on resistentsed amoksitsilliini/klavulaanhappe suhtes.

¹ Käesolev amoksitsilliini/klavulaanhappe ravimvorm ei pruugi sobida penitsilliini suhtes resistentsel *Streptococcus pneumoniae* vastaseks raviks (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

² Osades EL riikides on teatatud vähenenud tundlikkusega tüvedest esinemissagedusega üle 10%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Amoksitsilliin ja klavulaanhape lahustuvad füsioloogilise pH-ga vesilahuses täielikult. Mõlemad komponendid imenduvad suukaudsel manustamisel kiiresti ja hästi. Amoksitsilliini/klavulaanhappe

imendumine on optimaalne, kui ravimit võetakse toidukorra alguses. Pärast suukaudset manustamist on amoksitsilliini ja klavulaanhappe biosaadavus ligikaudu 70%. Mõlema komponendi plasmaprofiilid on sarnased ning aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max}) püstitumiseks on mõlemal juhul ligikaudu üks tund.

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

Keskmised (\pm SD) farmakokineetilised näitajad					
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 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
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 * Mediaan, sulgudes on toodud vahemik					

Amoksitsilliini/klavulaanhappe puhul saavutatud amoksitsilliini ja klavulaanhappe sisaldused seerumis on samasugused kui nende ravimite samaväärsete suukaudsete annuste eraldi manustamisel.

Jaotumine

Ligikaudu 25% kogu plasmas leiduvast klavulaanhapest ja 18% kogu plasmas leiduvast amoksitsilliinist seondub valkudega.

Näiv jaotusruumala on amoksitsilliinil ligikaudu 0,3...0,4 l/kg ja klavulaanhappel ligikaudu 0,2 l/kg.

Pärast intravenooset manustamist on nii amoksitsilliini kui ka klavulaanhapet leitud sapipöies, kõhukudedes, nahas, rasvkoos, lihaskudedes, sünoviaal- ja peritoneaalvedelikes, sapis ja mädas. Amoksitsilliin ei jaotu piisaval määral liikvorisse.

Loomkatsetes ei ole kummagi komponendi puhul tõendatud ravimi metaboliitide olulist koeretentsiooni. Sarnaselt enamikule penitsilliinidele on amoksitsilliin tuvastatav rinnapiimas. Rinnapiimas on leitud ka klavulaanhappe jääke (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 õhu kaudu süsinikdioksiidina.

Eritumine

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

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 Amoxicillin/Clavulanic acid SUN 250 mg/125 mg või 500 mg/125 mg tablettide ühekordset manustamist. Erinevates uuringutes on leitud, et uriiniga väljub 24 tunni jooksul 50...85% amoksitsilliinist ning 27...60% klavulaanhapest. Klavulaanhappe puhul eritub suurim kogus ravimist esimese 2 tunni jooksul pärast ravimi manustamist.

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

Vanus

Amoksitsilliini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 3 kuu kuni 2 aasta vanustel ja vanematel lastel ning täiskasvanutel sarnane. Väga väikestel lastel (sh enneaegsed vastündinud) 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 kasu võib olla neerufunktsiooni jälgimisest.

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 kui klavulaanhappe suhtes, sest suurem osa amoksitsilliinist väljutatakse neerude kaudu. Seetõttu tuleks neerukahjustuse korral vältida amoksitsilliini põhjendamatu kuhjumist, säilitades piisavat klavulaanhappe taset (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel 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.

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

Amoxicillin/Clavulanic acid SUN'i ega selle komponentidega ei ole kartsinogeensuse uuringuid teostatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Povidoon (K30)

Eudragit E100 (aluseline butüleeritud metakrülaadi kopolümeer)

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 400

Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVdC/alumiinium blisterpakend taskukeses (polüesterkile/alumiiniumfoolium/polüesterkile/polüetüleen) koos 1 g pakikesega, mis sisaldab kuivatusainet (molekulaarsõel).

Ärge sööge kuivatusaine pakikest, mis on lisatud pakendisse.

Pakendis on 8, 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 28, 30, 60, 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

802612

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.11.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.10.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2019